







Handbuch

der

pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Geh. Ober-Medizinalrat Dr. Rudolf Abel, Berlin; Prof. Dr. Apolant, Frankfurt a. M.; Geh. Hofrat Prof. Dr. Th. Axenfeld, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. V. Babes, Bukarest; Stabsarzt Dr. Walter Bierast, Halle a. S.; Reg.-Rat Stabsarzt Dr. Boehncke, Frankfurt a. M.; städt. Ober-Tierarzt Dr. J. Bongert, Berlin; Dr. H. Braun, Berlin; Prof. Dr. C. Bruck, Breslau; Prof. Dr. H. Bruns, Gelsenkirchen; Prof. Dr. E. Bürgi, Bern; Prof. Dr. Buschke, Berlin; Prof. Dr. Calmette, Lille; Ober-Tierarzt Dr. S. Carl, Karlsruhe i. B.; Dr. H. Carrière, Bern; Prof. Dr. M. Casper, Breslau; Prof. Dr. H. Conradi, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. G. Cornet, Berlin-Reichenhall; Ministerialrat Prof. Dr. Dieudonné, München; Privat-Dozent Regimentsarzt Dr. R. Doerr, Wien; Prof. Dr. F. Doflein, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. Dujardin-Beaumetz, Paris; Wirkl. Geh. Obermedizinalrat Prof. Dr. P. Ehrlich, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. van Ermengem, Gent (Belgien); Dr. Eyre, Guy's Hospital, London; Prof. Dr. M. Ficker, Berlin; Prof. Dr. E. Friedberger, Berlin; Prof. Dr. U. Friedemann, Berlin; Stabsarzt Prof. Dr. Fülleborn, Hamburg; Dr. H. A. Gins, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. Fr. Glage, Hamburg; Prof. Dr. E. Gotschlich, Alexandrien; Prof. Dr. Gougerot, Paris; Reg.-Rat Prof. Dr. Haendel, Berlin; Prof. Dr. M. Hahn, Freiburg; Prof. Dr. M. Hartmann, Berlin; Privat-Dozent Dr. O. Heller, Dresden; Oberstabsarzt Dr. Hetsch, Berlin; Prof. Dr. B. Heymann, Berlin; Prof. Dr. von Hibler †, Innsbruck; Oberstabsarzt Prof. Dr. Hübener, Berlin; Hofrat Prof. Dr. Hutyra, Budapest; Prof. Dr. M. Jacoby, Berlin; Prof. Dr. Jadassohn, Bern; Prof. Dr. C. O. Jensen, Kopenhagen; Prof. Dr. G. Jochmann, Berlin; Ober-Medizinalrat Prof. Dr. Joest, Dresden; Dr. Victor Jollos, München; Prof. Dr. Kartulis, Alexandrien; Dr. Keysser, Berlin; Prof. Dr. Kitt, München; Prof. Dr. Josef Koch, Berlin; Dr. Otto Köhler, München; Prof. Dr. W. Kolle, Bern; Prof. Dr. H. Kossel, Heidelberg; Prof. Dr. R. Kraus, Wien; Dr. Krumbein, Bern; Prof. Dr. E. Küster, Freiburg i. Br.; Stabsarzt Dr. Kutscher, Berlin; Prof. Dr. K. Landsteiner, Wien; Prof. Dr. O. Lentz, Saarbrücken; Dr. J. Leuchs, Berlin; Prof. Dr. W. von Lingelsheim, Beuthen (Ober-Schlesien); Dr. B. Lipschütz, Wien; Dr. E. Loewenstein, Wien; Dr. Loewenthal, Berlin; Prof. Dr. A. Loos, Cairo; Prof. Dr. A. Lustig, Florenz; Dr. Martin Mayer, Hamburg; Dr. G. Meier, Berlin; Prof. Dr. El. Metschnikoff, Paris; Dr. K. F. Meyer, Philadelphia; Prof. Dr. G. Michaelis, Berlin; Prof. Dr. J. Morgenroth, Berlin; Marine-Oberstabsarzt Prof. Dr. Mühlens, Hamburg; Prof. Dr. M. Neisser, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. F. Neufeld, Berlin; Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. von Ostertag, Berlin; Physikus Dr. M. Otto, Hamburg; Stabsarzt Prof. Dr. R. Otto, Hannover; Hofrat Prof. Dr. Paltauf, Wien; Prof. Dr. J. Petruschky, Danzig; Prof. Dr. Pick, Wien; Dr. H. C. Plaut, Hamburg; Dr. Kurt Poppe, Berlin; Priv.-Doz. Dr. C. Prausnitz, Breslau; Prof. Dr. H. Preisz, Budapest; Privat-Dozent Dr. Ernst Přibram, Wien; Dr. H. Reiter, Berlin; Dr. Hans Ritz, Frankfurt a. M.; Dr. M. Rothermundt, Bern; Marine-Generalarzt Prof. Dr. Reinhold Ruge, Kiel; Prof. Dr. Hans Sachs, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. Scheller, Breslau; Prof. Dr. Claus Schilling, Berlin; Prof. Dr. M. Schlegel, Freiburg i. Br.; Dr. W. Schürmann, Bern; Prof. Dr. Sobernheim, Berlin; Privat-Dozent Dr. C. Stäubli, Basel; Dr. Steffenhagen, Berlin; Dr. Robert Stein, Wien; Dr. Titze, Berlin; Dr. E. Tomarkin, Bern; Prof. Dr. Uhlenhuth, Straßburg i. E.; Geh. Medizinalrat Prof. Dr. A. von Wassermann, Berlin; Dr. M. Wassermann, Berlin; Prof. Dr. W. Weichardt, Erlangen; Prof. Dr. Weinberg, Paris; Dr. von Werdt, Innsbruck; Geh. Medizinalrat Prof. Dr. E. Wernicke, Posen; Prof. Dr. A. Wladimiroff, St. Petersburg; Reg.-Rat Prof. Dr. Zwick, Berlin

Herausgegeben von

Dr. W. Kolle und **Dr. A. von Wassermann**

o. Professor der Hygiene u. Bakteriologie an der Universität und Direktor des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern

ordentl. Honorar-Professor in der medizin. Fakultät der Universität Berlin, Geh. Med.-Rat

---

Zweite vermehrte Auflage

Erster Band

Mit 3 Tafeln und 154 Abbildungen im Text



Jena

Verlag von Gustav Fischer

1912

Inhaltsverzeichnis.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Als die Herausgeber vor mehr als 10 Jahren an eine größere Anzahl von Fachgenossen mit der Einladung herantraten, an einem Handbuch, dessen Zweck und Ziele in der Vorrede zu der ersten Auflage genauer umgrenzt sind, mitzuarbeiten, da waren sie sich bewußt, daß es sich um ein Beginnen handelte, das vielleicht mißlingen konnte. Dieser Versuch, für das gesamte Gebiet der pathogenen Mikroorganismen, ihrer Beziehungen zur Immunitätslehre und den Infektionskrankheiten, zur Prophylaxe und Epidemiologie, ein im großen und ganzen einheitliches Werk im Geiste und Sinne von Robert Koch und seiner Schule zu schaffen, darf jetzt, wie die Erfahrung gezeigt hat, wohl als gelungen betrachtet werden. Trotz mancher Wiederholungen, trotz mancher Ungleichmäßigkeiten in der Bearbeitung oder Behandlung des Stoffes bei den einzelnen Kapiteln ist das, was wir mit der Herausgabe des Handbuches erstrebten, erreicht worden. Die raschen Fortschritte unserer Wissenschaft brachten es allerdings mit sich, daß sehr bald nach Abschluß des Werkes Ergänzungsbände herausgegeben werden mußten. In den 1905—1909 erschienenen Ergänzungsbänden I und II sind die neuen Tatsachen bis zum Ende des Jahres 1908 nachgetragen worden. Aber die weitere Verfolgung dieses Systems der Ergänzung erwies sich doch nicht als tunlich. Immer mehr wurde es uns klar, daß nur eine Neubearbeitung des gesamten Gebietes unter möglichster Benutzung der ersten Ausgabe imstande sei, dem Handbuch den Wert und die Bedeutung im engen und weiten Sinne bei den Fachgenossen zu erhalten, die es sich erworben hatte. Als deshalb im Jahre 1909 die Verlagsbuchhandlung G. Fischer, an deren Spitze damals noch

der leider viel zu früh dahingegangene, durch die Herausgabe vieler bakteriologischer Zeitschriften und Werke so verdiente Herr Dr. G. Fischer sen. stand, an uns mit der Aufforderung herantrat, für die zweite Auflage des Werkes Mitarbeiter zu gewinnen, sind wir derselben gerne nachgekommen und haben die Herausgabe der zweiten Auflage vorbereitet.

Der Charakter des Handbuches ist bei dieser Neuauflage unverändert geblieben. Die mit den einzelnen Spezialgebieten vertrauten Forscher haben, wie bei der ersten Auflage, Monographien über die verschiedenen Krankheiten und deren Erreger geliefert. Die dauernden und von Jahr zu Jahr immer rascher erfolgenden Fortschritte unserer Wissenschaft, die durch zahlreiche Arbeiten nicht nur vertieft, sondern auch auf fast allen Gebieten erweitert worden ist, haben allerdings eine Vermehrung des Inhaltes zur Folge gehabt. Der Umfang der einzelnen Kapitel hat fast durchweg vergrößert werden müssen. Ferner, war es nötig, eine Anzahl neuer Abschnitte einzufügen, die alle seit der Ausgabe der ersten Auflage hinzugekommenen wichtigen Gebiete unserer Wissenschaft behandeln. So sei hier nur kurz auf folgendes hingewiesen.

Die Antigene, bakterieller, tierischer und pflanzlicher Herkunft samt der Lehre vom Chemismus der Toxine, sind in einer zusammenfassenden Uebersicht im Hinblick auf ihre Darstellung und die sonstigen allgemein wichtigen Punkte vereinigt. Die Bakteriotropine und Opsonine haben besondere Berücksichtigung in einem Abschnitt gefunden, und ebenso die außerordentlich umfangreichen Arbeiten über die Anaphylaxie und Allergie. Da die Zahl der in der Praxis bewährten Serumpräparate zugenommen hat, und die Methoden ihrer Prüfung stark erweitert sind, wurde ein Kapitel über die Serumtherapie und über die Wertbestimmung der Immunsera eingefügt. Die Lipoide und Kolloide in ihrer Beziehung zur Immunitätslehre sind nicht nur bei den verschiedenen Immunitätskapiteln, namentlich bei der Serumdiagnostik eingehend berücksichtigt, sondern auch zusammenfassend in einem besonderen Kapitel besprochen worden. Auch die Ehrlichsche Seitenkettentheorie und die physikalisch-chemischen Theorien der Immunität sind noch ausführlicher und eingehender behandelt, als in der ersten Auflage. Es war überhaupt unser Bestreben, zusammenfassende Uebersichten über die Immunitätserscheinungen zu geben, ohne daß damit die Besprechung der speziellen Immunität bei den einzelnen Krankheiten eine Einschränkung erfuhr. Die Einzelheiten der Immunisierungsvorgänge, besonders die Methodik und Technik, sind bei den einzelnen Krankheitserregern besprochen, während man die allgemein wichtigen

Immunitätstatsachen in diesen zusammenfassenden Darstellungen findet. Weitgehend sind die durch die EHRLICHschen Arbeiten zu wissenschaftlicher und praktischer Bedeutung gelangte experimentelle, spezifische Chemotherapie berücksichtigt worden. Die Lehre von den Geschwülsten hat, soweit sie experimentelle Bedeutung hat, in diesem Werk Aufnahme gefunden. Die Abhandlungen, welche sich mit einzelnen Erregern der menschlichen und tierischen Infektionskrankheiten befassen, sind nicht sehr vermehrt worden, denn es sind nur wenige neue Krankheitserreger seit dem Abschluß der letzten Auflage und seit dem Erscheinen der Ergänzungsbände entdeckt worden. Wir haben indessen namentlich für die Tropenärzte eine Anzahl durch Tiere hervorgerufener Infektionskrankheiten aufgenommen, so Filaria-Krankheiten, Bilharziosis, Echinokokken und die Serumdiagnostik derselben, ebenso die Anchylostomiasis, Trichinosis. — Die zu großer Bedeutung gelangte Serumdiagnostik der Syphilis, die Immunität und Chemotherapie der Piroplasmen- und Spirochätenkrankheiten sind dem weitgehenden Interesse für die Praxis und Theorie entsprechend gewürdigt. Besondere Kapitel sind gewidmet der Sporotrichose, einer Pilzerkrankung, die erst neuerdings die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hat, sowie dem Trachom, ferner den sog. filtrierbaren Infektionserregern, zu denen auch das Virus der Poliomyelitis acuta, die in einem besonderen Kapitel besprochen ist, gehört. Bei der Tuberkulose ist noch der Kaltblütertuberkulose, sowie den säurefesten saprophytischen Bakterien ein Platz zugewiesen. Neue Aufnahme gefunden haben ferner die Pocken, sowie Kapitel über die Flora der normalen Mund-, Nasen- und Rachenhöhle und die Bedeutung der Darmbakterien beim gesunden Menschen.

Wie ersichtlich, waren die Herausgeber bestrebt, durch diese Vervollständigung des Werkes den im Vorwort der ersten Auflage niedergelegten Gesichtspunkten in allen Teilen gerecht zu werden. Auf allen Gebieten, namentlich in der Immunität, der Schutzimpfung, der Serumtherapie und Chemotherapie sind alle theoretisch und praktisch wichtigen Fragen eingehend von Forschern, die sich mit den betreffenden Problemen beschäftigt haben, behandelt worden.

Auf die Beigabe von Mikrophotogrammen haben wir dieses Mal verzichtet, an Stelle dessen aber ist, dank dem Entgegenkommen der Verlagsbuchhandlung, die Zahl der farbigen Abbildungen in Form von Textfiguren, sowie an farbigen Tafeln stark vermehrt worden. Es ist durch das Illustrationsmaterial das Werk nicht nur, so hoffen wir, für den Spezialforscher nützlicher ge-

worden, sondern auch für die Aerzte und Tierärzte, die als Kliniker, pathologische Anatomen und Pathologen sich desselben bedienen wollen.

Unser Dank gebührt nicht nur allen Mitarbeitern der ersten Auflage, sondern auch allen Autoren, die sich an dem Zustandekommen der zweiten Auflage beteiligt haben, sowie auch der Verlagsbuchhandlung G. Fischer in Jena, die das Werk auch in der zweiten Auflage reich ausgestattet hat.

Bern und Berlin, im Juli 1911.

Die Herausgeber:
W. Kolle. A. v. Wassermann.

Vorwort zur ersten Auflage.

Die Bakteriologie und in innigem Zusammenhange mit ihr die Lehre von den Mikroorganismen in weiterem Sinne hat in den wenigen Jahren, seitdem ihr durch die Forschungen von ROBERT KOCH und PASTEUR eine sichere Grundlage zum wissenschaftlichen Ausbau gegeben worden war, eine solche Ausdehnung in bezug auf Vielseitigkeit der Probleme, Menge der neuermittelten Tatsachen und Umfang der Literatur angenommen, daß ein einzelner Mensch unmöglich die Menge des Dargebotenen, den Schatz des bei Tausenden von Versuchen und Beobachtungen gewonnenen Materials übersehen kann. Die Natur der jungen Wissenschaft, bei welcher das Tierexperiment mit seinen zahllosen Modifikationen eine so große Rolle spielt, bringt es mit sich, daß vieles der Oeffentlichkeit überliefert wird, dessen Würdigung und Beurteilung nur demjenigen ohne allzu großen Zeitaufwand möglich ist, welcher selbst auf dem betreffenden Gebiet forschend und nachprüfend gearbeitet hat und mit der Literatur völlig vertraut ist. Es sind wieder Spezialgebiete und Spezialisten sozusagen innerhalb der Spezialwissenschaft, der Bakteriologie, entstanden. Es wiederholt sich hier also dieselbe Erscheinung, die auch bei anderen biologischen Wissenschaften zutage tritt. Sicher nicht zum Schaden des Fortschrittes der Forschung und Wissenschaft! Aber eben deshalb erscheint es auch unmöglich, daß *ein* Bearbeiter den Stoff meistert; ganz abgesehen davon, daß bei der Bearbeitung des großen Gebietes seitens eines einzelnen so lange Zeit vergehen würde, daß bei der Vollendung des Ganzen das zuerst Geschriebene bereits durch neue Funde wieder überholt wäre. Und gerade in der Bakteriologie, wo tausend Hände an allen Teilen der Erdoberfläche emsig tätig sind, um immer mehr Licht in die interessanten, aber zum Teil noch dunklen Einzelheiten der Kunde von den Mikroorganismen zu tragen, sind oft schon innerhalb weniger Jahre viele Tatsachen durch neue überholt und außer Kurs gesetzt worden. Aus diesem Grunde haben wir, als von der Verlagsbuchhandlung an uns die Aufforderung erging, ein Handbuch der pathogenen Mikroorganismen herauszugeben, *möglichst viele Bearbeiter* heranziehen zu müssen geglaubt. Nicht nur ein rasches

Erscheinen des Werkes, wenn möglich im Verlaufe eines Jahres, schien uns nur auf diesem Wege erreichbar, sondern auch die gründliche Bearbeitung des Stoffes in Form kritisch gesichteter und erschöpfender Monographien mit umfassenden Literaturnachweisen nur so möglich zu sein. Die große Zahl der saprophytischen Mikroorganismen aber glaubten wir nicht in den Rahmen des Werkes aufnehmen zu brauchen. Es sind vor allem in dem Werke C. Flügges: „Die Mikroorganismen“ die meisten und jedenfalls alle wichtigen saprophytischen Mikroorganismen dargestellt worden, so daß wir zur Ergänzung des vorliegenden in erster Linie auf dieses treffliche Buch verweisen können. Indessen haben wir, trotzdem wir uns bei der Verteilung des Stoffes in den einzelnen Kapiteln auf die pathogenen Mikroorganismen beschränkt haben, gleichwohl den allgemein zum Verständnis notwendigen Tatsachen, soweit sie sich auf die Saprophyten beziehen, in dem Kapitel des ersten Bandes: „Allgemeine Morphologie und Biologie“ Aufnahme gewährt. Nur die mehr in das Gebiet der Botanik und Zoologie der niedersten Lebewesen, sowie den Bereich der landwirtschaftlichen Bakteriologie gehörenden Tatsachen finden sich nicht hier aufgeführt.

Um so inhaltsreicher und gründlicher und dabei auch kritischer ist die Bearbeitung der einzelnen Krankheitserreger — wir haben im Titel für diesen Begriff die Bezeichnung: „pathogene Mikroorganismen“ gewählt — nach der Richtung ihrer ätiologischen Bedeutung, den Methoden der Diagnose in bezug auf Differentialdiagnose, pathogenetische, klinische und epidemiologische Beziehungen gedacht. Diesen Abschnitten ist der größte Teil des ersten und zweiten Bandes gewidmet.

Der auf bakteriologisch-biologischen Methoden aufgebauten Immunitätsforschung haben wir dabei einen hervorragenden Platz eingeräumt. Haben wir von den Errungenschaften dieser modernsten Richtung bakteriologischer Forschung doch ebenso sehr für die theoretischen Vorstellungen über Infektion, Krankheitsverlauf und Pathogenese Nutzen gezogen wie für die praktische Medizin und Tierheilkunde bei der Diagnose, Prophylaxis und Therapie der Infektionskrankheiten, wie die Entdeckungen und Arbeiten von Pasteur, Koch, Behring, Ehrlich, Pfeiffer u. a. zeigen. Es ist deshalb der dritte Band des Werkes fast ausschließlich der Immunitätslehre gewidmet. Der zusammenfassenden Darstellung der theoretischen wie praktisch wichtigen Seiten der Lehre ist ein breiter Raum gewährt.

Die engen Beziehungen zwischen den durch pathogene Mikroorganismen hervorgerufenen Infektionskrankheiten der Menschen einerseits und der Tiere andererseits lassen eine strenge Scheidung in tierpathogene und menschenpathogene

Mikroorganismen um so weniger geboten erscheinen, als bei einer ganzen Anzahl von Tier- und Menschenkrankheiten die gleichen Mikroorganismen die Erreger darstellen und von dem Tier auf den Menschen und umgekehrt übertragen werden können. Es sind aber auch die ausschließlich bei Tieren vorkommenden wichtigen pathogenen Mikroorganismen aufgenommen worden und werden von hervorragenden bakteriologischen Vertretern der Tierheilkunde bearbeitet.

Besondere Sorgfalt ist den Abbildungen zugewandt, für die dank der Munifizenz des Verlegers, des Herrn Dr. GUSTAV FISCHER, nicht nur zahlreiche farbige Figuren und Abbildungen in Holzschnitten dem Text eingefügt sind, sondern auch Mikrophotogramme zur Verfügung stehen; diese stammen zum großen Teil aus der Sammlung des Herrn Prof. Dr. E. ZETTNOW, des Leiters der mikrophotographischen Abteilung des Instituts für Infektionskrankheiten, und sind in Form eines Atlas auf Tafeln zusammengestellt.

Trotz der verhältnismäßig großen Zahl von Mitarbeitern glauben wir zu der Annahme berechtigt zu sein, daß die Einheitlichkeit des Werkes darunter in keiner Weise leidet. Ja es erschien uns sogar geboten, nicht die Vertreter einer einzigen Richtung der Bakteriologie, einer engeren Schule sozusagen, zum Worte zu rufen. In so vielen Gebieten unserer Wissenschaft ist bei Theorie, Praxis und Deutung der Tatsachen und Versuche das letzte Wort noch nicht gesprochen, der Widerstreit der Meinungen, aus dem die Wahrheit hervorgeht, noch nicht beseitigt, und wird es in vielen wichtigen Punkten auch vorerst nicht werden. Gerade deshalb würde durch die Bearbeitung namentlich der Immunitätslehre, in der die Gegensätze hauptsächlich sich treffen und die Theorie eine größere Rolle als bei den übrigen Gebieten spielt, seitens eines Forschers oder Anhängers einer Theorie am ersten Einseitigkeit gezeitigt werden. Im letzten Grunde herrscht bei allen Mitarbeitern über die Grundzüge des Stoffes einheitliche Auffassung, die in der naturwissenschaftlich-rationellen Auffassung der Infektionskrankheiten als biologischer durch spezifische Mikroorganismen und nur durch diese hervorgerufenen Prozesse wurzelt. In dem Sinne und Geiste, der durch die großen grundlegenden Arbeiten R. KOCHS und PASTEURS geweckt ist, ist jeder Forscher, der rationell arbeiten will, in letzter Instanz gezwungen, weiter zu experimentieren. Zwar werden sich Wiederholungen in einigen Kapiteln auf den Grenzgebieten infolge der Verteilung des Stoffes an mehrere Autoren nicht vermeiden lassen. Es ist gehäuften derartigen Vorkommnissen indessen durch vorherige Veröffentlichung von Inhaltsübersichten vorgebeugt, es wird bei dem Erscheinen des Handbuches in Lieferungen sich noch bei der Drucklegung hier und da vermeiden lassen. Zudem werden einzelne Wiederholungen aber um so weniger störend sein, als die einzelnen Kapitel

in sich abgeschlossene Monographien darstellen, die auch abgetrennt von den übrigen zur Lektüre wie zum Nachschlagen bestimmt sind. Jedes Kapitel bildet also gewissermaßen ein in sich abgeschlossenes Ganze, in dem die ätiologischen, diagnostischen, klinischen und epidemiologischen Beziehungen der einzelnen pathogenen Mikroorganismen eingehend dargestellt sind unter Berücksichtigung der historischen Entwicklung. Gerade aus diesem Grunde hoffen wir, daß das Werk nicht nur als ein Nachschlagewerk in den Händen der engeren Fachgenossen, sondern auch zur Lektüre und Belehrung bei den Aerzten, Tierärzten und Studierenden gute Dienste leisten möge. Um so mehr, als es im Plane des Werkes liegt, die Ergebnisse der reinen Laboratoriumsforschung mit der praktischen Medizin, namentlich bei der Diagnose und Pathogenese der Infektionskrankheiten, in möglichst nahe Beziehungen zu setzen. Und dieser Zusammenhang zwischen exakter Experimentalforschung und der mehr beobachtenden Klinik kann nicht eng genug sein. Das gleiche gilt für die prophylaktischen Maßnahmen, die auf den Ergebnissen der Laboratoriumsforschung und der biologischen Studien der rein gezüchteten Infektionserreger aufgebaut sind, aber erst durch die Verwertung und richtige Deutung epidemiologischer Tatsachen Wert für die praktische Medizin erhalten. Die Grundzüge eines von diesen Gesichtspunkten rationellen Systems der Prophylaxis haben deshalb im dritten Band eingehende Beschreibung erfahren.

Berlin, im März 1902.

W. Kolle. A. Wassermann.

I.

Ueberblick über die geschichtliche Entwickelung der Lehre von der Infektion, Immunität und Prophylaxe.

Von

Dr. Rudolf Abel,

Geheimer Ober-Medizinalrat in Berlin.

Infektion.

Dem Menschen auf niederer Stufe der Kultur erscheint jede Krankheit als etwas Uebernatürliches, als ein Dämon, der ihn anfällt. Mit zunehmender Kenntnis der Natur und ihrer Gesetze bricht sich Schritt für Schritt die Ueberzeugung Bahn, daß die meisten Krankheiten natürliche Ursachen haben. Nur bei den Seuchen, die mit so elementarer Gewalt plötzlich über das Volk hereinbrechen und selbst den Menschen in der Blüte der Kraft dahinstrecken, glaubt man noch lange übernatürliche Einflüsse zur Erklärung ihrer Entstehung heranziehen zu müssen. Mit der Entwickelung des Gottesbegriffes, der Erkenntnis Gottes als einer sittlichen Macht, gewinnt diese Auffassung nur an Wahrscheinlichkeit. Es ist dann die erzürnte Gottheit, die der sündigen Menschheit die Seuche als Strafe schickt. So handelt Jehova in der Bibel, Apollo in der Ilias. Celsus und Plinius vertreten den gleichen Glauben. Das ganze Mittelalter hindurch bis ins 18. Jahrhundert hinein versäumt kein Buch über die Pest als erste Ursache der Seuche Gottes Zorn zu nennen. Für jede Seuche gibt es da bestimmte Heilige, die die Bitte bei dem Allmächtigen um Abwendung der Heimsuchung als Spezialität betreiben.

„Ich für meine Person halte nicht dafür, daß der Körper des Menschen durch einen Gott besudelt wird, das vergänglichste Geschöpf durch das heiligste Wesen“; eher würde Gott reinigen und sühnen, — und die Zauberärzte sprechen von gottgesandten Krankheiten nur, um ihre therapeutische Ohnmacht zu beschönigen. Zwar liest man so schon im Corpus hippocraticum. Aber als die Syphilis um 1500 epidemisch ausbrach, mußte Brassavolus noch die Erklärung der Krankheit als Gottesstrafe abwehren mit der Frage, warum Gott denn nicht die Mörder schlage, statt der Wollüstigen, die so etwas besonders Schlimmes doch gar nicht verbrächen?

Sobald man überhaupt einmal anfing, nach natürlichen Ursachen auch für die Entstehung der Seuchen zu suchen, mußte man notgedrungen zunächst in Veränderungen des alle umgebenden und allen gleichmäßig unentbehrlichen Mediums, der Luft, das krank-

machende Agens vermuten. Demgemäß lehrt die *hippokratische* Schule (de natura hominis cap. 10): „Wenn viele Menschen von *einer* Krankheit zu derselben Zeit befallen werden, so muß man dem die Schuld beimessen, was im weitesten Sinne allen gemeinsam ist und was alle am meisten gebrauchen; das ist aber dasjenige, was wir atmen.“ Schädlich wirkt die Luft dann „infolge eines krankhaften Sekretes (νοσερή τις ἀπόκρισις), das sie enthält“.

Dieses „krankhafte Sekret“ in der Luft, das infizierend wirkt, „das **Miasma**, das der menschlichen Natur feindselig ist“, dachte man sich vom Altertume an und zum Teil bis zur neuesten Zeit hin als etwas Putrides, Fauliges, das, in den Körper aufgenommen, dort wieder einen Fäulnisprozeß — denn als solchen stellte man sich lange Zeit jede Infektion vor — erregt. So ist in der späteren Literatur die ein krankhaftes Sekret enthaltende Luft des Hippokrates eine faulende, eine „verpestete“ Luft geworden.

Die Ursachen der krankheitserregenden Luftfäulnis konnten mannigfachster Art sein. Galen nennt Unbeerdigtbleiben von Kadavern (daher die Seuchen im Gefolge von Kriegen!), Ausdünstungen von Sümpfen und abnorm hohe Wärme. Die spätere Zeit fügte dazu die verschiedensten Fäulnisprozesse an der Erdoberfläche und nahm auch krankmachende Exhalationen aus dem Erdinnern an.

Ursprünglich ließ man alle Seuchen, die man ja nur als graduell, nicht als generell verschieden ansah, durch verpestete Luft entstehen und sich auch durch sie verbreiten. Später lernte man immer genauer die Bedeutung der Ansteckung von Mensch zu Mensch und durch infizierte Objekte kennen, sah ferner ein, daß es voneinander verschiedene Seuchen gebe, jede einzelne ihren besonderen Ansteckungsstoff haben müsse, und kam dadurch zu einer immer größeren Einschränkung in der Annahme einer miasmatischen Beschaffenheit der Luft als allgemeiner Ursache der Seuchen.

Im engsten Zusammenhange mit der Miasmentheorie entwickelte sich die Lehre von der *Constitutio epidemica* (κατάστασις λοιμώδης). Man mußte schon früh die Beobachtung machen, daß faulige Beimengungen zur Luft nicht immer und überall Seuchen erzeugten. Oft erschienen Seuchen, ohne daß man überhaupt etwas von abnormer Beschaffenheit der Luft wahrnahm. Sporadisch vorhandene kontagiöse und nicht kontagiöse Krankheiten nahmen bisweilen plötzlich epidemische Ausbreitung an und gingen ebenso unerwartet wieder zurück. Diese auffallenden Beobachtungen suchte man zu erklären durch Annahme einer wechselnden epidemischen Konstitution, deren Begriff namentlich seit dem 17. Jahrhundert sich herausbildete. Je nach dem Verhalten der Luft, der Witterung, der klimatischen Faktoren insgesamt, den Vorgängen im Erdinnern und den Bewegungen der Gestirne sollten die Menschen bald zu dieser, bald zu jener Art von Krankheiten mehr geneigt sein, sei es nun, daß die Krankheit aus inneren Ursachen im Körper sich entwickele, sei es, daß die Krankheitsursache außerhalb des Körpers vorhanden sei. Die Krankheitskonstitution war bald entzündlich, bald biliös, bald rheumatisch usw., je nachdem diese oder jene Art von Krankheiten vorherrschte. Nachzuweisen, welche Faktoren denn nun die verschiedenen epidemischen Konstitutionen, den Wechsel des *Genius epidemicus* bedingten, gelang trotz aller Beobachtungen der Witterung, des Barometerstandes, später auch der Luftelektrizität usw. nicht. Ueber die „occulta

quaedam qualitas" der Luft kam man nicht hinaus. Ehrliche Forscher wie SYDENHAM (um 1680) und VAN SWIETEN (um 1750) gestanden ohne Umschweife die Erfolglosigkeit aller ihrer Bemühungen zur Aufklärung ein und spätere Autoren taten nur, waren aber nicht erfolgreicher.

Im Laufe der Zeit entwickelte sich dann immer fester der Begriff der Existenz eines besonderen spezifischen Krankheitsgiftes für jede Infektionskrankheit. Die erste Choleraepidemie 1830—1837 auf europäischem Boden wurde noch meist auf eine besondere epidemische Konstitution zurückgeführt. Sie galt nicht als eine durch ein besonderes, ihr eigenes Agens hervorgerufene Seuche, sondern als das „entwickelteste Produkt einer seit dem Jahre 1824 zur Herrschaft gelangten gastrisch-nervösen Krankheitskonstitution", die wie bei anderen großen Seuchen früherer Jahrhunderte von Osten nach Westen fortschreite. Die Ursachen dieser Konstitution kannte man nicht; man sah nur in allerlei gleichzeitigen Naturereignissen, Erdbeben, Vulkaneruptionen, dem vorausgehenden Erscheinen der Influenza weitere Aeußerungen desselben Genius epidemicus. Erst von der zweiten Choleraepidemie in den 40er Jahren ab wurde die Annahme eines spezifischen Choleragiftes allgemeiner. Damit änderte sich die Auffassung der epidemischen Konstitution von Grund aus. Die Verhältnisse der Außenwelt konnten nun nur noch insoweit von Einfluß sein, als sie die „örtliche und zeitliche Disposition" für die Entwickelung und Verbreitung des Krankheitsgiftes und die „individuelle Disposition" der Menschen für die Wirkung dieses Giftes schafften.

Im Laufe der Zeit brauchte man den Begriff „Miasma" immer ausgesprochener als Gegensatz zu dem des „Contagium". Unter vielfachem, hier nicht näher zu verfolgendem Wechsel der Begriffsbestimmungen kam man schließlich in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zu folgender Definition (PETTENKOFER): Miasmatisch waren die Infektionskrankheiten, die nicht von Mensch zu Mensch direkt ansteckten, bei denen das Krankheitsgift vielmehr von der Außenwelt her in den Körper eindrang, mochte es nun dort entstanden sein, mochte es aus dem Körper eines Kranken stammend in der Außenwelt erst einem „Reifungsprozeß" unterliegen müssen, ehe es wieder infizieren konnte. Kontagiös waren die Krankheiten, die direkt von Mensch zu Mensch oder durch Vermittelung infizierter Objekte, in denen das Ansteckungsgift weitere Veränderungen nicht durchzumachen hatte, sich übertrugen.

Am reinsten hat sich die alte Miasmenlehre, die Entstehung der Infektion durch faule Luft, bis weit ins 19. Jahrhundert für das Fleckfieber, den Hospitalbrand und die Puerperalinfektionen erhalten. Man glaubte mit Sicherheit darauf rechnen zu können, diese Krankheiten ausbrechen zu sehen, wenn man eine größere Zahl von Gefangenen, Verwundeten, Wöchnerinnen in engen, schlecht ventilierten Räumen zusammenpferchte. Die Luft werde da durch die Ausdünstungen der Menschen derartig verdorben, daß sie die Gifte der erwähnten Krankheiten erzeuge, die dann im Körper zu Kontagien umgewandelt würden und sich durch Ansteckung weiter verbreiteten. Diphtherie und Erysipel galten ähnlich bis in die neueste Zeit vielen Aerzten (in England anscheinend selbst noch heute) als die Reaktion auf die Einatmung fauler Gase. MURCHISON verfocht noch um 1860 die Ansicht, die übrigens selbst GRIESINGER für zulässig hielt, daß

die Einatmung von Kloakengasen Abdominaltyphus hervorbringen könne: allerdings gab er zu bedenken, daß am Ende nicht die stinkenden Dünste, sondern neben ihnen vorhandene, für die Sinne nicht wahrnehmbare giftige Gase das Krankmachende seien.

Mit der Miasmentheorie kombinierte sich bereits im Altertum die Erkenntnis von der **Kontagiosität** mancher Krankheiten.

Schon die alten Perser, wie Herodot berichtet, und ebenso die Israeliten, wie die Bibel zeigt, wußten, daß der Aussatz von einem Menschen auf den anderen übergehen kann. Isokrates kennt die Ansteckungsfähigkeit der Schwindsucht. Thukydides erwähnt die Kontagiosität der attischen Seuche zur Zeit des Peloponnesischen Krieges. Aristoteles wirft in seinen Problemata die Frage auf, warum von allen Krankheiten am meisten die Pest (ὁ λοιμός, d. h. nicht unsere Pest, sondern ein Sammelbegriff für Seuchen überhaupt, wie auch bei den späteren Autoren bis zum 16. Jahrhundert hin) vom Kranken auf die ihm nahenden Gesunden übergehe, und gibt die Antwort, daß für die Pest eben die meisten Menschen empfänglich seien. Ganz logisch erörtert er des weiteren die Frage, warum zwar Gesunde durch die Nähe von Kranken krank, umgekehrt aber nicht Kranke durch die Nähe Gesunder gesund würden? Galen nennt als ansteckende Krankheiten Pest, Krätze, Ophthalmie, Auszehrung und Lyssa; ferner sind ihm alle Kranken mit stinkenden Ausdünstungen kontagiös. Rhazes (um das Jahr 900) gibt etwa dieselben Krankheiten als kontagiös an.

Als gegen 1500 die Syphilis epidemisch aufzutreten begann, lernte man in ihr eine neue, ganz augenscheinlich durch Ansteckung sich verbreitende Krankheit kennen. Freilich wollten manche Autoren auch von ihr behaupten, sie pflanze sich miasmatisch fort, aber diese Meinung hielt doch genauer Prüfung nicht stand: nur bei der Geistlichkeit müsse man „frommer Weise“ auch Ansteckung durch die Luft für möglich halten, sagt nicht ohne Schelmerei im Jahre 1502 Almenar.

Es war mit unter dem Eindruck der Syphilis, daß im Jahre 1546 Fracastoro sein Buch „de contagione“ schrieb, in dem zum ersten Male die Theorie der Kontagion zusammenfassend behandelt wird. Die von Fracastoro aufgestellte Einteilung der Kontagion in solche per contactum, per fomitem et per distans wurde bald allgemein angenommen und erhielt sich bis zum 18. und 19. Jahrhundert in Gebrauch. Die contagio per contactum bedarf keiner Erläuterung. Die per fomitem erfolgende ist die Ansteckung durch infizierte Gegenstände. Namentlich poröse Stoffe aller Art, wie Kleider, Betten, Baumwolle waren fomites, weil sich in ihren Poren der ursprünglich meist gasförmig gedachte Infektionsstoff besonders gut festsetzen konnte. Erfolgte Uebertragung der Infektion durch gesunde Menschen, eine Art der Verschleppung, die schon im Mittelalter bekannt war, so war dies ebenfalls contagio per fomitem. Ebenso konnten Tiere, bei der Pest z. B. Hunde und Katzen in ihrem Fell, Insekten an ihren Saugorganen und Beinen als fomites den Ansteckungsstoff verschleppen. Die contagio per distans ist die Ansteckung durch die Ausdünstungen des Kranken über kleinere oder größere Entfernung hin. Ist die Entfernung eine größere, so nähert sich diese Art kontagiöser Verbreitung, wie man leicht einsieht, der miasmatischen; der Kranke stellt dann die Fäulnisquelle dar, von der

aus die Luft verpestet, infektiös gemacht wird. Um den Unterschied festzuhalten, stellte man den Satz auf: Morbus contagia, mors miasmata gignit: Contagium entwickelt sich nur vom kranken Menschen aus, Miasma nur aus toter Materie.

Dieser Satz blieb im wesentlichen das Leitmotiv für die Auffassung von Miasma und Contagium. Er war aber mehr theoretisch konstruiert, als praktisch brauchbar; denn wie hätte man wohl bei den ad distans infizierenden, also mit einem leicht flüchtigen Contagium versehenen Krankheiten in praxi unterscheiden sollen, ob ein neuer Krankheitsfall auf miasmatische Beschaffenheit der Luft oder auf Zuwehen der kontagiösen Atmosphäre eines in der Nähe liegenden Kranken zurückzuführen war? Eine genaue Abgrenzung von Miasma und Contagium war denn auch bei vielen Krankheiten eine mißliche Sache, und die Ansichten schwankten beständig. Im allgemeinen gewann unter dem Einflusse der allmählich immer besser werdenden Unterscheidung und Diagnostik der verschiedenen Krankheiten, der sorgfältigeren Verfolgung des Zusammenhanges zwischen den einzelnen Fällen einer Epidemie, des seit dem 18. Jahrhundert erbrachten Nachweises der Verimpfbarkeit mancher Krankheiten von Individuum zu Individuum (Pocken, Masern, Pest, Tierkrankheiten) das Contagium immer mehr an Bedeutung auf Kosten der Miasmenlehre.

Wie fest die alten Vorstellungen von der miasmatischen Entstehung der Infektionskrankheiten hafteten, mag ein Beispiel zeigen. Schon im 14. Jahrhundert erkannte man in Italien, daß die Pest nicht autochthon entsteht und durch die Luft verbreitet wird, sondern durch den menschlichen Verkehr vom Orient in die Seestädte verschleppt wird. Aber noch um 1650 schreibt der grundgelehrte Kircher in Rom, daß Seestädte so oft an der Pest zu leiden hätten, erkläre sich dadurch, daß das Meer oft faulende, die Luft verpestende Kadaver von Menschen und Tieren ans Land werfe. Auch heutzutage kann man selbst bei gebildeten Laien noch wundersame Ideen über die Bedeutung verdorbener Luft für die Entwicklung von Infektionskrankheiten finden.

Besonders heftig wurde die Diskussion darüber, ob eine epidemische Krankheit miasmatisch oder kontagiös sei, vom Ende des 18. Jahrhunderts an und später unter dem Eindrucke des Auftretens der Cholera in Europa und des Wiedererscheinens der Beulenpest im Orient. Die Frage war nicht nur theoretisch interessant, sondern auch praktisch wichtig, weil von ihr die Entscheidung abhing, ob man durch Sperren, Quarantänen und Isolierung der Kranken oder durch allgemeine Sanierung der Umgebung des Menschen, durch Reinigung von Luft, Wasser, Boden, Wohnungen die Krankheit zu bekämpfen habe. Den üblichen Verlauf des Streites kennzeichnet Henle 1853 treffend, wenn er sagt: „Bei jeder bedeutenden Epidemie pflegt sich die ärztliche Welt in zwei Lager, Miasmatiker und Kontagionisten zu teilen und schließlich dadurch zum Frieden zu gelangen, daß beide Ursprungsweisen anerkannt werden, nur daß bei verschiedenen Seuchen konstant hier die miasmatischen, dort die kontagiösen Fälle die Regel bilden.“

Im ganzen war die Sachlage einfach derart, daß man miasmatische Verbreitung annahm, wenn man Ansteckung von Person zu Person oder durch Objekte, die von Kranken infiziert waren, nicht nachweisen konnte. Von der Höhe unseres Wissens, im Besitz der Kenntnis von

der Aetiologie der wichtigsten Infektionskrankheiten können wir sagen, daß eine Krankheit um so eher als miasmatisch erscheinen mußte, je weniger leicht zu verfolgen der Weg ist, den die Krankheitskeime zu nehmen pflegen, wenn sie von einem Individuum auf ein anderes übergehen.

Typus der rein miasmatischen Krankheiten war stets die Malaria, bei der nie Ansteckung von Mensch zu Mensch zu erweisen war. Schon ihr Name (mal aria) zeigt, daß man sie sich durch Einatmung verdorbener Luft entstanden vorstellte. Als eminent miasmatisch galt gewöhnlich auch die Influenza, weil, wenn sie ausbrach, das massenhafte Erkranken der Menschen viel eher aus einer miasmatischen Beschaffenheit der Luft als durch Kontagion erklärbar schien. Typen der rein kontagiösen Krankheiten waren die Syphilis und bis zur Wiederentdeckung der Krätzmilbe um 1840 auch die Krätze, da in diesen Krankheiten bei sorgfältigem Suchen immer die Kontagion nachzuweisen war. Auch die Lyssa galt als rein kontagiös, nur mit dem Unterschiede, daß ihr Contagium nach einer bis weit ins 19. Jahrhundert angenommenen Ansicht nicht bloß übertragen werde, sondern auch in einem geeigneten Individuum sich spontan bilden könne, z. B. im Hunde unter dem Einfluß der Sommerhitze. Diese Ansicht war einfach deshalb aufgestellt worden, weil es nicht stets gelang, für den ersten wütigen Hund an einem Orte die Infektionsgelegenheit aufzufinden.

Zwischen den rein kontagiösen und den rein miasmatischen Krankheiten standen die miasmatisch-kontagiösen, d. h. diejenigen, bei denen sowohl miasmatische wie kontagiöse Verbreitung angenommen wurde. Hierzu rechneten bis gegen 1870, von wo an man sie allgemein zu den rein kontagiösen Krankheiten stellte, z. B. Pocken, Masern, Scharlach. Sie galten immer als mehr kontagiös denn miasmatisch, weil man meist in der Lage war, die Ansteckung von Mensch zu Mensch darzutun. Weil dieser Nachweis aber nicht immer gelang — nämlich, wie wir heute wissen, in den Fällen nicht, in denen die Erreger der Krankheiten außerhalb des Körpers irgendwo längere Zeit lebensfähig sich erhalten hatten und dann bei Gelegenheit infizierten — so mußten sie auch als miasmatisch gelten. — Mehr miasmatisch als kontagiös waren Cholera, Abdominaltyphus, Gelbfieber. Denn ein direkter Uebergang dieser Krankheiten von Mensch zu Mensch war selten, und Uebertragungen durch Fomites, die mit den Ausleerungen der Kranken beschmutzt waren, wie Wasser oder Nahrungsmittel, ausfindig zu machen, gelang ebenfalls oft nicht. Es blieb also die Annahme einer Verbreitung des Ansteckungsstoffes durch die Luft. Diese fand eine anscheinend sehr kräftige Stütze, als PETTENKOFER seit etwa 1860 nachzuweisen bemüht war, daß eine bestimmte Beschaffenheit des Erdbodens zur Entstehung von Choleraepidemien nötig sei und darauf die Hypothese gründete, daß in solchem Boden der vom Kranken entleerte Ansteckungsstoff erst reifen müsse, ehe er durch die Luft verbreitet wieder infizieren könne.

Die Auffindung und das Studium der belebten Krankheitserreger durch die moderne Bakteriologie seit dem Ausgang der 70er Jahre des verwichenen Jahrhunderts brachte den Gebrauch der in ihrem Begriffe so unbestimmten Worte Miasma und Contagium, die schon PETTENKOFER durch die präziseren Bezeichnungen ektogene und entogene Infektion zu ersetzen versucht hatte, außer Uebung.

An ihre Stelle traten die durch die Erforschung der biologischen Eigenschaften der Krankheitserreger gewonnenen Aufschlüsse über die Verbreitungsweise der einzelnen Infektionskrankheiten.

Die Frage, worin denn eigentlich das krankheitserzeugende Agens der Seuchen bestehe, welcherart sein Wesen und seine Natur seien, fand im Laufe der Zeit die verschiedenste Beantwortung. Den älteren Autoren war das Miasma ein fauliges Gas, das in der Atmosphäre schwebt, mit der Luft, der Nahrung oder durch die Hautporen in den Körper dringt und dort Fäulnis der Humores oder der Spiritus vitales erregt. Bei der Erklärung des Wesens der Kontagien half man sich mit Vergleichen. Seine Uebertragung von einem Körper auf den anderen verglich man mit dem Uebergreifen der Fäulnis von einem Apfel auf den daneben liegenden. Die Beobachtung, daß die kleinste Spur Contagium zur Infektion des ganzen Menschen genügt, stellte man mit der altbekannten Erfahrung in Vergleich, daß eine geringe Menge Sauerteig eine große Masse Teig in Gärung versetzt, zu Sauerteig umwandelt, oder, wie schon Galen, mit der Erscheinung, daß ein kleiner Magnet ein großes Eisenstück magnetisch machen kann. Alt ist auch die Vorstellung einer Art psychischer Infektion: Wie man selbst gähnen müsse, wenn man einen anderen gähnen sehe, so bekomme man auch eine Krankheit, die man bei einem anderen sehe. Schon Einbildung, man habe eine Krankheit, sollte nach älterer Anschauung (noch im 17. Jahrhundert!) sie erzeugen können. Die verschiedenen Theorien, die sich im Laufe der Zeiten entwickelten, einzeln zu besprechen, lohnt sich nicht. Sie dünken uns heute größtenteils ganz fremdartig und unverständlich, weil wir uns nur unvollkommen in die Anschauungen ihrer Entstehungszeit hinein versetzen können. Wir vermögen uns wenig dabei zu denken, wenn wir sehen, daß man den Ansteckungsstoff als eine Säure, ein Alkali, ein Salz, eine besondere Art von Bewegung in den Säften oder Organen des Körpers, eine magnetische oder elektrische Kraft auffaßte.

Dauernd erhielten sich schließlich nur drei Anschauungen, nämlich die, daß die Ansteckungsstoffe Gifte, Fermente oder belebte Wesen seien. Den Vergleich mit Giften hatte schon Fracastoro um 1550 zurückgewiesen. Kontagien und Gifte differunt inter se non parum, quod venena nec propria putrefacere possunt, nec tale in secundum gignere quale in primo fuit principium et seminarium, cuius signum est, quod venenati ad alios contagiosi non sunt. Immer wieder kehrt aber bis in die neueste Zeit der Gedanke, die Ansteckungsstoffe als chemische Gifte zu betrachten. Das ansteckende Agens sich als ein Ferment zu denken, lag seit alters her nahe, da man die „Infektionskrankheiten“, die diesen ihren Namen erst von Virchow erhalten haben, gern mit Gärungsvorgängen verglich, wie auch ihre früher übliche Bezeichnung als zymotische Krankheiten dartut. Ein Contagium vivum anzunehmen, legte das so eigenartige Verhalten der Infektionskrankheiten in vielen Beziehungen schon immer nahe. Das Ausreichen der kleinsten Menge Infektionsstoff zur Erkrankung, die anscheinend unbegrenzte Vermehrung des Ansteckungsstoffes im Körper, die längere oder kürzere Inkubationszeit, die von der Infektion bis zur Erkrankung vergeht, die Immunität, die manche Krankheiten hinterlassen, die Vernichtung der Wirksam-

keit der Ansteckungsstoffe durch bestimmte chemische Körper — alle diese Erscheinungen und andere mehr ließen sich am besten verstehen, wenn man organisierte, lebende Wesen als das krankmachende Agens ansah.

Mühevoll, langsam und spät, aber endlich doch sicher, gelangte diese Auffassung zur alleinigen Herrschaft in der Wissenschaft.

Schon im Altertum begegnet man der Ahnung davon, daß kleinste Lebewesen in den Körper dringen und Krankheiten erzeugen können.

So schreibt Varro (1. Jahrh. v. Chr.): Si qua loca erunt palustria, crescunt animalia quaedam minuta, quae non possunt oculi consequi, et per aera intus in corpora per os ac nares perveniunt atque efficiunt difficiles morbos. Aeußerungen von Lukrez, Palladius, Vitruv und Columella klingen ähnlich.

Aber erst, nachdem im Anfange des 17. Jahrhunderts das Mikroskop erfunden und damit eine vorher ungeahnte Welt winziger Lebewesen dem Auge zugänglich geworden war, bekam der Gedanke an ein Contagium vivum festere Gestalt und Unterlage. Bald entwickelte sich eine vollständige **Pathologia animata.**

Der gelehrte Jesuit Athanasius Kircher war der erste, der ein Contagium vivum im Körper zu sehen glaubte. In seinem 1659 in Deutschland, im Jahre vorher in Italien erschienenen Scrutinium contagiosae luis quae dicitur pestis berichtet er, nicht nur in Luft, Wasser, Boden, in Milch, Käse, Essig, faulen Pflanzenteilen, sondern auch im Blute und Buboneneiter der Pestkranken fänden sich massenhaft kleinste Würmer, die durch die Fäulnis entständen. Ihre Gestalt beschreibt er nicht näher; was er in den Körpersäften als Würmer ansah, waren jedenfalls die Körperzellen. Schnell fanden seine Befunde Bestätigung. Christian Lange, Hauptmann, Borelli, Petrus a Castro, Hartsoeker u. v. a. sahen bei Pest, Pocken, Dysenterie, Petechialfieber, luetischen Geschwüren im Blute oder in den krankhaften Absonderungen ebenfalls „Würmer“, deren Gestalt sie meist mit der von Milben vergleichen. Als verminosa miasmata erfüllen diese Würmer ihrer Meinung nach die Atmosphäre und dringen in den Körper, wo sie sich vermehren. Durch die Haut werden sie ausgeschieden, fressen jedoch z. B. bei den Pocken, ehe sie den Körper verlassen, mit ihren acutissimis rostellis noch tiefe Löcher in die Haut, die man nach der Heilung als Pockennarben sieht. Nach Linnés Auffassung (1760) haben die Tierchen bestimmte Zeiten, wo sie essen, schlafen, sich vermehren: dadurch erklärt er die „periodischen Paroxysmen“ mancher Krankheiten — eine Vorahnung der modernen Kenntnisse von der Entstehung der Malariaanfälle. Lancisi (um 1720) läßt in den Sümpfen außer Mücken auch kleine Tierchen entstehen, die den Menschen anfallen und Wechselfieber erzeugen durch ein peculiare fluidum, das sie in den Körper bringen. Wer dächte da nicht an unsere heutigen Kenntnisse von der Verbreitung der Malaria! Vorsichtig zurück hielt sich Leeuwenhoeck (Ende des 17. Jahrhunderts), der erste, der sicher Bakterien sah und abbildete. Er fand im Zahnschleim und im diarrhöischen Stuhl zwar „animalcula“ (Bakterien), hielt es aber für ausgeschlossen, daß sie in das Blut eindrängen, weil ihm die Spalträume der Gewebe dafür zu klein schienen.

Ebenso schnell wie sie entstanden war, verschwand diese erste Pathologia animata wieder von der Bildfläche, als man inne wurde, daß man mit ihr eigentlich nicht weiter kam. Denn man fand zwar bei allen Infektionskrankheiten Tiere, konnte sie aber bei den einzelnen Krankheiten nicht unterscheiden, wußte nichts Näheres über ihre Lebensverhältnisse, zumal darüber, ob sie nicht statt Erreger doch nur Produkte der Krankheiten seien, und zog auch für die Therapie aus ihrer Kenntnis keinen Nutzen, da die Mittel, mit denen man die Tierchen im infizierten Körper töten wollte, Balsamica nämlich, Quecksilber, Schwefel, Chinarinde u. a. m. sich nur bei einzelnen Krankheiten als therapeutisch wirksam erwiesen. Andere Theorien traten an die Stelle derjenigen vom Contagium vivum, die aber doch in einzelnen klaren Köpfen immer wieder auftauchte.

Namentlich Plenciz in Wien und Reimarus in Hamburg waren in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts energische Anwälte der Annahme von belebten Krankheitserregern.

Plenciz betont sehr entschieden die damals noch durchaus nicht allgemein anerkannte Spezifizität jeder einzelnen Infektionskrankheit; jede von ihnen müsse ihre besonderen Erreger haben. Sicut enim ex certo vegetabilium semine certa planta et non alia, ita ex certo contagioso miasmate certus et determinatus affectus et non alius evolvitur et propagatur. Nur durch die Annahme belebter Krankheitserreger lasse sich die so enorme Vermehrung des Ansteckungsstoffes im Körper, seine Verbreitung durch die Luft erklären; auch die Latenzperiode mancher Krankheiten, z. B. der Wut, sei nur durch diese Annahme verständlich. Witterungsverhältnisse usw. könnten nur das epidemische Auftreten der Krankheiten befördern, indem sie die Disposition zur Erkrankung erhöhten oder die Krankheitskeime zum Reifen brächten, niemals aber ohne das Vorhandensein der belebten Keime allein die ansteckenden Krankheiten erzeugen. Die Therapie müsse für jede Krankheit specifica suchen quae miasmati contagioso directe opposita essent. — Reimarus hält den Krankheitsstoff der ansteckenden Krankheiten, weil er sich im Körper vermehrt, für etwas Lebendiges. „Dieses mit einigen Schriftstellern Insekten zu nennen, scheint das Feine desselben nicht zu treffen.“ Eher könne man an die Infusorien denken oder an noch kleinere Wesen, die „die Vergrößerungsgläser nicht mehr entdecken“.

Solche Gedanken tauchen noch bei manchem anderen Schriftsteller jener Zeit, u. a. auch bei Kant auf. Aber sie verschwinden fast ganz im Anfang des 19. Jahrhunderts, als allerhand philosophisch-spekulative Systeme, darunter leider auch die berüchtigte Naturphilosophie in der Medizin zur Herrschaft gelangten und an Stelle nüchterner Ueberlegungen Phrasengerassel und leeres Wortgeklingel setzten.

Mit Stolz produzierte jene Glanzzeit der abstraktesten, durch keinerlei Wissen in ihren Phantastereien behinderten Philosophie Sätze wie die folgenden: „Wie die Luft, so ist auch das Contagium ein lebendiger, in sich gespannter Organismus, der die Organismen, wie die Luft die Planeten, luftig, geistig umfängt. Das Medium, wodurch dem Organismus die Metamorphosen und Verwandlungen im innerlichen leiblichen Leben der Organismen zuteil werden, ist die Aura contagiosa, die kontagiöse Lebenssphäre. Das Contagium ist nichts neu Erschaffenes, noch ein den Tieren angeborenes Etwas, vielmehr ist es der eigentümliche, mit der, durch heterogene Begeisterung anders

gerichteten, veränderten Organisation innigst verbundene, genau zusammenhängende Lebensausdruck: oder Contagium ist die mit der veränderten Organisation, mit der veränderten Metamorphose im Zumal und Zugleich gegebene veränderte Richtung, veränderte Lebensqualität."

Erst im 4. Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts wird der Gedanke an ein Contagium vivum wieder lebhafter. Eine Reihe von Umständen wirkten zusammen, um ihn wieder zu beleben. Erstens war eine neue verheerende Seuche, die Cholera, aufgetreten: im Orient nahm die Pest zu und drohte mit Invasion nach Europa. Genügend Anlaß zum Nachdenken über die Ursachen der Seuchen war damit gegeben, und das Unzureichende der geltenden Theorien über das Wesen der ansteckenden Krankheiten wurde weiteren Kreisen deutlich. Zweitens hatte die Kenntnis der kleinsten Lebewesen, dank der Vertiefung ihres Studiums und der Verbesserung der Mikroskope durch Einführung der achromatischen Systeme Fortschritte gemacht.

Nachdem Leeuwenhoeck etwa 1675 in Pflanzenaufgüssen zuerst allerkleinste „Tiere" gesehen hatte, waren diese Wesen erst mehr aus Neugierde, später auch aus wissenschaftlichem Interesse, immer wieder und allmählich genauer untersucht worden. Man bezeichnete sie wegen ihres Vorkommens in Aufgüssen nach Ledermüllers und Wrisbergs Vorgang seit etwa 1765 mit dem Namen Aufgußtierchen, Infusorien. Otto Friedrich Müller versuchte um 1780 die erste Klassifikation der Infusorien, zu denen damals auch noch die Bakterien gerechnet wurden. Seit etwa 1820 bereicherte Ehrenberg durch viele genaue Beobachtungen die Kenntnis von diesen niedersten Lebewesen, wobei ihn die in dieser Zeit erfolgte Verbesserung der optischen Leistungen des zusammengesetzten Mikroskopes durch Vincent und Chevalier förderte.

In ihrer winzigen Kleinheit und Feinheit, ihrer außerordentlichen Verbreitung in der Natur, ihrem riesigen Vermehrungsvermögen, ihrer Empfindlichkeit gegen chemische Stoffe, die auch die Wirksamkeit der Kontagien, z. B. des Variola- und Vaccinevirus, vernichteten, besaßen nun die Infusorien Eigenschaften, die man nach der Erfahrung auch den Kontagien zuschreiben mußte. Dazu kam drittens, daß man 1834 für eine kontagiöse Krankheit, nämlich die Krätze, als Ursache ein belebtes Contagium, allerdings ziemlich grober Art, in der Krätzmilbe kennen lernte, die früheren Jahrhunderten bereits bekannt gewesen, von der wissenschaftlichen Welt aber vergessen worden war.

Den Ausschlag für eine allgemeinere Annahme belebter Krankheitsstoffe aber gaben drei gegen Ende der 30er Jahre veröffentlichte Beobachtungen. Es waren dies

1) die 1837 publizierte Mitteilung von Donné, daß im Eiter syphilitischer Geschwüre Vibrionen (d. h. Bakterien) vorkämen, während in anderen Geschwüren solche nicht zu finden seien.

2) die im selben Jahre veröffentlichte, von Audonin weiter ausgebaute Entdeckung Bassis, daß die Muscardine, eine für miasmatisch-kontagiös geltende Krankheit der Seidenraupen, durch Infektion der Tiere mit einem Pilz verursacht sei, dessen Sporen sich durch die Luft oder durch Berührung von kranken auf gesunde Raupen übertragen, auf diesen auskeimen und sie krank machen,

3) die von Schwann und Cagniard-Latour 1837 gleichzeitig festgestellte Tatsache, daß die schon seit Leeuwenhoeck her be-

kannten Hefen im gärenden Wein und Bier belebte Wesen seien, deren Vermehrung man mit dem Mikroskop verfolgen könne und die die Ursache, die Erreger der Gärung seien.

Diese Mitteilungen waren von fundamentaler Wichtigkeit: Im Körper des Menschen fanden sich bei einer ansteckenden Krankheit belebte Wesen. Eine kontagiös-miasmatische Krankheit wie die Muscardine wurde nachweislich durch ein niederes Lebewesen erzeugt. Und auch die Gärung, die man so gern mit den Infektionsprozessen verglich, beruhte auf der Wirkung lebender Wesen! Kein Wunder, daß man sofort bei den verschiedenen Infektionskrankheiten im Körper und den Sekreten nach niederen Lebewesen zu suchen begann.

Man fand allerlei: Hefen im Stuhl und Erbrochenen bei verschiedenen Krankheiten. Im Mageninhalt, dann in diarrhöischen Darmentleerungen, im Auswurf bei Lungengangrän die „Sarcine" (Gebr. GOODSIR 1842), ein Gebilde, dessen Natur lange dunkel blieb, bis sich allmählich die schon von VIRCHOW 1847 vermutete Zugehörigkeit zu den niedersten Pilzen herausstellte. Bakterien im Cholerastuhl und auch in anderen diarrhöischen Stühlen. Pilze bei allerhand Affektionen, so bei Phthise im Sputum, bei Typhus in den Darmgeschwüren usw. Auch die Entdeckung des Favuspilzes (SCHÖNLEIN 1839, REMAK, 1837—42) der Trichophytiepilze (GRUBY 1843), des Pilzes der Pityriasis versicolor (EICHSTEDT 1846), des Soorpilzes (LANGENBECK, BERG, GRUBY u. a. 1839—42 fallen in diese Zeit. Man fand ferner Infusorien im Cholerastuhl und Harn und in den Dejektionen Typhuskranker, nachdem schon DONNÉ solche 1837 im Vaginalschleim (Trichomonas vaginalis) und RUD. WAGNER 1836 im Lippenkrebs gesehen hatten.

Indessen war mit all den interessanten Befunden, die man machte, noch nicht dargetan, daß die wahrgenommenen kleinen Tiere und Pflanzen nun die Erreger der Krankheiten seien, bei denen man sie beobachtete.

Auf Grund genauer Kenntnis der Literatur und in streng logischer Folgerung sprach sich JAKOB HENLE 1840 entschieden für das Bestehen eines Contagium vivum aus, wenigstens bei den miasmatisch-kontagiösen und rein kontagiösen Krankheiten. Als Gründe, die das individuelle Leben der Kontagien beweisen, führt er an: Die Fähigkeit, sich durch Assimilation fremder Stoffe zu vermehren, was man nur von lebenden organischen Wesen kennt; die Wirkung der Ansteckungsstoffe durch ein Minimum, was nur bei Vermehrungsfähigkeit des Agens zu verstehen ist; den genauen typischen Verlauf der miasmatisch-kontagiösen Wirkungen und die Verhältnisse im Verlauf der entsprechenden Epidemie, die für eine selbständige zeitliche Entwickelung der Krankheitsursachen sprechen, wie sie nur organischen Wesen zukommt. Gestützt auf die Erfahrung bei der Muscardine hält er es für naheliegend, „das Contagium sich mit einem vegetabilischen Leib zu denken, da man täglich mehr die große Verbreitung, die rasche Vermehrung und die Lebensfähigkeit der niederen mikroskopischen Pflanzenwelt kennen lernt". Auch welche Bedingungen zu erfüllen sind, damit ein Parasit als der Erreger einer Krankheit angesehen werden darf, hat HENLE schon klar erkannt: Die als Krankheitserreger anzusehenden Lebewesen müssen sich zunächst konstant und innerhalb des Körpers in den kontagiösen Materien finden. Aber das genügt nicht allein; denn trotz konstanten Vor-

kommens im kranken Körper können die Lebewesen am Ende nur nebensächliche Befunde, nicht der „wirksame Stoff" der Kontagien sein. Um zu beweisen, daß sie tatsächlich das Wirksame sind, müßte man sie aus der sie umgebenden Materie isolieren und ihre Kräfte gesondert beobachten können. „Konstanter Nachweis, Isolierung und Prüfung der isolierten Organismen, — das sind die drei Postulate der strengen Logik Henles. Die Geschichte der Kontagienforschung hat bewiesen, daß jede Abweichung von diesen unerbittlichen Gesetzen der Logik trotz des großartigsten Aufwandes rastlosester, unermüdlicher Arbeit stets zu trügerischen Ergebnissen geführt, daß nur allein die strikte Erfüllung aller drei Postulate den endlichen herrlichen Triumph der Wissenschaft zu zeitigen vermocht hat" (Löffler).

Den Henleschen Anforderungen, deren Richtigkeit und Wichtigkeit man sich nicht entziehen konnte, zu genügen, gelang in der Zeit bis 1860 nur bei einigen der Krankheiten, deren belebte Erreger man in Händen zu haben glaubte, nämlich bei Favus, Trichophytie, Pityriasis versicolor und Soor, und auch da nur einigermaßen. Bei allen anderen Krankheiten blieb die Bedeutung der gefundenen Parasiten im Zweifel, und das Interesse an dem Contagium vivum wurde infolgedessen sichtlich wieder geringer.

Inzwischen machte die Kenntnis der kleinsten Lebewesen auf allgemein biologischem und botanischem Gebiete langsam Fortschritte, die auch den Untersuchungen über die Aetiologie der Infektionskrankheiten zugute kamen.

Um 1860 gelang es endlich, die Lehre von der Entstehung der kleinsten Organismen durch Urzeugung endgültig zu beseitigen.

Lebewesen, deren Herkunft und Entwickelung man nicht unmittelbar verfolgen konnte, aus unbelebter Materie durch Urzeugung (Generatio spontanea oder aequivoca, Heterogenese, Abiogenese) entstanden zu denken, war immer das Bequemste und darum von jeher eine beliebte Theorie. Im Laufe der Jahrhunderte aber wurde die Hypothese von der Urzeugung auf immer kleinere und niedriger entwickelte Organismen beschränkt. Homer spricht noch von autochthonen, d. h. aus dem Boden erwachsenen Menschen. Das 16. und 17. Jahrhundert kannten noch Rezepte für die Fabrikation von Mäusen und Fröschen aus Schlamm und Erde. Um die Mitte des 17. Jahrhunderts aber bestritten schon Redi und Swammerdam die Generatio spontanea der Insekten, deren geschlechtliche Fortpflanzung sie nachwiesen. Redi zeigte, daß im Käse und im faulenden Fleisch keine Maden entstehen, sobald man durch eine Umhüllung mit Gaze die Fliegen fernhält. Harvey, der Entdecker des Blutkreislaufes, stellte 1650 den Satz auf: Omne animal ex ovo, den man später erweiterte zu Omne vivum ex vivo. Leeuwenhoeck widersprach schon der Entstehung der Infusorien durch Urzeugung, indem er Paarung bei ihnen zu sehen glaubte. Aber die naturforschenden Theologen des 17. Jahrhunderts (Kircher, Bonanni) lehrten, die niederen Tiere müßten spontan entstehen können, denn die Bibel erwähne nicht, daß Noah sie mit in die Arche genommen habe. Und die Spermatozoen galten noch lange als Würmer, die der lebende Körper heterogenetisch erzeuge.

Für die Infusorien glaubte NEEDHAM 1745 die Entstehung durch Urzeugung sicher bewiesen zu haben; denn wenn er kochende Fleischbrühe in Flaschen füllte, die Flaschen zur Erhitzung der in ihnen befindlichen Luft in heiße Asche stellte und dann fest zustöpselte, so entwickelten sich doch kleinste Tierchen in der Brühe. Wie sollten die anders entstanden sein, da das Kochen und Erhitzen doch alle präexistierenden Keime in den Flaschen getötet habe, als durch Generatio spontanea?

Die Ergebnisse NEEDHAMS suchte bald SPALLANZANI, ein vorzüglicher Experimentator auf verschiedenen Gebieten der Physiologie, durch das Experiment zu widerlegen. Er füllte von zersetzungsfähigen Flüssigkeiten ein wenig in Flaschen, verschloß diese hermetisch und kochte sie. Schon kurzes Aufkochen verhinderte die Entstehung größerer Tierchen (d. h. unserer heutigen „Infusorien"), 3/4-stündiges Kochen regelmäßig auch die Entwickelung von „Infusorien der niedrigsten Ordnung" (d. h. nach heutiger Nomenklatur „von Bakterien"). Sobald man aber den gekochten Flaschen Sprünge beibrachte, erschienen in ihrem Inhalte Tierchen, ein Zeichen, daß der Inhalt trotz des Kochens ein geeigneter Nährboden für solche geblieben war, und daß sie aus der Luft her eindrangen. SPALLANZANI folgerte aus seinen Versuchen, in den Infusionen, an den Wänden der Flaschen und in der Luft befänden sich Keime, die durch genügendes Kochen zu töten seien: NEEDHAM habe seine Flaschen nicht lange genug gekocht und die Luft vielleicht nicht sorgfältig genug abgehalten.

Die Versuche SPALLANZANIS gaben das Vorbild für APPERTS Verfahren zur Konservierung von Nahrungsmitteln, aus dem sich wiederum unsere heutigen Konservierungsmethoden, soweit sie mit Hitze arbeiten, entwickelt haben. Die Anhänger der Urzeugung fühlten sich aber durch die Versuche nicht widerlegt. Schon NEEDHAM wandte ein, durch das lange Kochen werde die Luft in den hermetisch geschlossenen Gefäßen so verändert, daß sie die spontane Entwickelung von Tierchen nicht mehr zulasse. Später schien diese Anschauung um so mehr begründet, als GAY-LUSSAC fand, daß in der Luft der nach SPALLANZANIS Verfahren gekochten Konservengefäße kein Sauerstoff mehr vorhanden sei.

Kaum gefördert wurde die Frage durch Versuche von SCHULZE 1836 und SCHWANN 1837, in denen gezeigt wurde, daß gutgekochte Substanzen frei von Lebewesen bleiben, wenn man Luft durch sie hindurch leitet, die vorher durch Schwefelsäure oder durch ein stark erhitztes Rohr gestrichen ist. Es blieb der NEEDHAMsche Einwand offen, die Luft sei durch den Einfluß der Säure oder der Hitze ungeeignet zur Erzeugung von Keimen geworden. Dann wiesen jedoch SCHRÖDER und VON DUSCH 1854 und 1859 nach, daß es nur nötig sei, die Luft vor dem Hineinleiten in eine gekochte Infusion durch Watte zu filtrieren, um jede Entwickelung von Keimen zu verhindern, — eine Beobachtung, die der Ausgangspunkt für die Anwendung der Watte zum Verschluß von Bakterienkulturgefäßen gegen die umgebende Luft wurde. Endlich zeigten HOFFMANN 1860, CHEVREUIL und PASTEUR 1861, daß eine gekochte Infusion in einem Kolben mikroorganismenfrei sogar bei freier Kommunikation mit der Luft bleibt, wenn man den Hals des Kolbens umbiegt und zu einer dünnen Röhre auszieht, so daß die Luft nur langsam einströmen kann und

auf dem Wege durch den Hals in diesem die in ihr enthaltenen Keime ablagert. Pasteur bewies zugleich durch Auffangung und mikroskopische Untersuchung von Luftstaub, daß die Luft von kleinsten Keimen wimmelt, und zeigte, daß die geringste Spur solchen keimhaltigen Luftstaubes hinreicht, um eine Infusion schnell zu zersetzen.

War damit der Einwand Needhams gegen die Beweiskraft der Versuche Spallanzanis beseitigt, so gaben die Anhänger der Urzeugung doch den Kampf noch nicht auf. Sie wandten noch ein, es gelinge erstens nicht mit Sicherheit, jede Substanz durch Kochen der Fähigkeit, Keime zu erzeugen, zu berauben. Wo dies glücke, da werde aber zweitens eben durch das Kochen der Materie das ihr im rohen Zustande eigene Vermögen der spontanen Keimerzeugung genommen.

Den ersten Einwand hatten eigentlich schon Spallanzani und Schröder beseitigt, als sie beobachteten, daß es auf die Zeitdauer des Kochens ankomme, daß aber durch genügend langes Kochen in jeder beliebigen Substanz alle Keime ohne Ausnahme vernichtet würden: ebenso Pasteur, der 1861 nachwies, daß manche Substanzen unter Druck auf 110° erhitzt werden müssen, um die Keime in ihnen sicher zu töten. Weitere Experimentatoren konnten diese Angaben nur bestätigen. Warum eine Substanz schwerer keimfrei zu machen ist als die andere, erkannte man aber erst, nachdem Anfang der 70er Jahre Ferdinand Cohn die Sporenbildung der Bakterien entdeckt und erwiesen hatte, daß die Sporen besondere Widerstandsfähigkeit gegen alle äußeren Einflüsse besitzen: Die nur schwer keimfrei zu machenden Substanzen waren solche, die stark hitzeresistente Sporen enthielten.

Der zweite Einwurf wurde hinfällig, als es gelang (zuerst van der Broek 1857 und Pasteur 1863), allerlei Substanzen, wie Traubensaft, Urin, Blut, Teile von Pflanzen und Organe von Tieren frei von jeder Zersetzung und jedem Lebewesen monate- und jahrelang zu erhalten, wofern man nur Sorge trug, beim Auffangen oder Entnehmen und beim Aufbewahren jede Verunreinigung der Materien mit Keimen der Außenwelt zu vermeiden.

Mit Feststellung dieser Tatsachen, deren Richtigkeit später nur noch von einzelnen Autoren bekämpft wurde, war auch für die niedrigsten bekannten Lebewesen, wie schon längst für die höheren, erwiesen, daß sie nicht spontan in zersetzungsfähigen Substanzen entstehen, sondern stets von ihresgleichen abstammen.

Wichtig für die Infektionslehre war vor allem der später durch zahlreiche Untersuchungen noch immer mehr gesicherte Gewinn der Erkenntnis, daß bei gesunden Menschen und Tieren das Blut und die inneren Organe, soweit sie nicht wie Magen und Darm unmittelbar mit der Außenwelt in Verbindung stehen, stets frei von Keimen niederer Wesen sind und solche nicht von selbst erzeugen können. Folgte doch daraus, daß Mikroorganismen im Blut und in den Organen mit Sicherheit immer als Eindringlinge von der Außenwelt her anzusehen sind.

Auch die Abgrenzung der verschiedenen Formengruppen niederster Lebewesen wurde um das Jahr 1860 vollkommener.

Mit dem Namen „Infusionstierchen“ bezeichnete noch 1838 in seinem großen Tafelwerke EHRENBERG alle mikroskopisch kleinen Lebewesen, — Infusorien, niedere Algen und Bakterien. Er hielt sie für hochentwickelte Tiere, da er an den größeren Formen Mundwerkzeuge, Magen und Augen, kurz eine feine Organisation zu erkennen glaubte. Für die kleineren (den Bakterien zugehörigen Formen), deren Benennungen z. B. als „Dämmerungs“- und „Schlußmonade“ schon zeigen, daß sie für seine optischen Hilfsmittel an der Grenze der Sichtbarkeit standen, nahm er eine ähnliche Organisation aus Gründen der Analogie an, natürlich ohne sie sehen zu können. Allmählich begann man etwas mehr Ordnung in das Chaos der Infusionstiere zu bringen. Man entdeckte die Schwärmsporen der Algen. Die Zoologen grenzten die eigentlichen Infusorien und die sonstigen Protozoen von den übrigen unter dem Namen Infusionstierchen zusammengefaßten Mikroorganismen ab und erkannten sie als Tiere an. Die Botaniker, besonders PERTY 1852 und FERD. COHN 1853, aber reklamierten die kleinsten Formen der Infusionstierchen als Pflanzen für sich. NAEGELI führte 1857 für sie den Namen Schizomyceten, Spaltpilze, wegen der Art ihrer Vermehrung durch einfache Querteilung ein und trennte sie scharf von den farbstoffhaltigen Algen, indem er fand, daß sie entgegen diesen und in Uebereinstimmung mit den Pilzen zu ihrer Ernährung mit anorganischen Materialien nicht auskommen, sondern organische Substanzen dazu brauchen. Den Sammelnamen Bakterien, der jetzt noch mehr als der Ausdruck Spaltpilze in Gebrauch ist, brachte besonders FERD. COHN in Aufnahme.

Von ganz besonderer Bedeutung in allgemein biologischer Beziehung und von großem Einflusse auf die Lehre vom belebten Contagium waren die Untersuchungen PASTEURS über die Gärung.

PASTEUR verfocht die, wie erwähnt, 1837 von SCHWANN und CAGNIARD-LATOUR aufgestellte Ansicht, daß die Hefen lebende Pflanzen seien, die durch ihren Lebensprozeß die Vergärung zuckerhaltiger Substanzen hervorbrächten, siegreich — die Einzelheiten gehören nicht hierher — gegen LIEBIG, nach dessen Theorie zerfallende Stickstoffsubstanzen die Gärung erzeugen sollten und die Hefe nur insofern von Bedeutung wäre, als sie selbst bei ihrem Absterben solche gärungserregende Stickstoffsubstanzen lieferte.

Darüber hinaus aber fand PASTEUR, wie teilweise schon BLONDEAU (1846) vor ihm, daß auch bei andersartigen Gärungen, bei Essig-, Milch-, Butter- und Weinsäuregärungen und Harnstoffzersetzungen stets Mikroorganismen vorhanden seien. Das Eigentümliche war dabei, daß bei jeder besonderen Art von Gärung auch je ein besonders geformter, leicht zu erkennender Mikroorganismus regelmäßig und in einer alle anderen vorhandenen Mikroben weit überwiegenden Zahl sich zeigte. PASTEUR schloß daraus, so wie die alkoholische Gärung durch die Wirkung der Hefe, so entstehe auch jede andere Art von Gärung durch eine besondere Art belebten Fermentes. Bei zwei Gärungsprozessen, der Buttersäuregärung und der Gärung des weinsauren Kalkes, fanden sich Mikrobien, die bei Luftzutritt überhaupt nicht zu wachsen vermochten und schon dadurch sich von anderen Lebewesen unterschieden, — die ersten Beispiele obligat anaërobiontischer Bakterien. Auch die verschiedenen Krankheiten des Weines,

sein Sauer-, Bitter-, Zähwerden usw., fand Pasteur, würden jede durch ein besonderes Kleinwesen hervorgerufen. Ebenso sei auch die Fäulnis, dieser der Gärung chemisch so ähnliche Prozeß nichts, als eine Zersetzung organischer Materie durch Mikroorganismen.

Die Lehre Pasteurs, daß die Fäulnis gleichwie die Gärung die Folge der Lebenstätigkeit von Mikroorganismen sei, führte einen außerordentlich bedeutenden Fortschritt herbei, nämlich die Einführung der Antisepsis in die Chirurgie durch Lister. Fäulnis der Wunden, Wundinfektion, zu verhindern, mußte, wenn Pasteurs Anschauung richtig war, möglich sein, falls jedes Hineingelangen von Mikroorganismen in die Wunden unmöglich gemacht wurde. Wie Lister dieses Ziel durch Desinfektion von Händen, Instrumenten, Operationsfeld und Luft (Spray!) unter Anwendung der Karbolsäure, deren antiseptische Kraft kurz zuvor Lemaire erkannt hatte, zu erreichen suchte, ist bekannt. Kaum 10 Jahre dauerte es, bis die glänzenden Erfolge seiner seit 1867 ausgearbeiteten Methode ihr die Welt erobert hatte; allmählich ist dann die Asepsis an ihre Stelle getreten.

Die Feststellung Pasteurs andererseits, daß jede besondere Art von Gärung durch einen bestimmten Mikroorganismus hervorgebracht werde, mußte immer wieder den Gedanken nahe legen, daß auch für jede Krankheit ein bestimmter spezifischer Mikroorganismus den Erreger darstellen müsse, so oft auch in der Folgezeit bis zum Jahre 1880 hin die Neigung vorhanden war, aus dem ganzen Reiche der Bakterien ein Chaos, in dem alles zu allem werden konnte, zu machen.

Mitte der 60er Jahre begann, unter dem Einfluß des Wiederauftretens der Cholera, infolge der Entdeckung einer neuen parasitären Krankheit des Menschen, nämlich der Trichinose, infolge der Auffindung belebter Erreger für eine Reihe von Pflanzenkrankheiten, wie die Getreideroste, die Kartoffelfäule und andere, und angeregt durch Pasteurs Gärungsarbeiten, die Suche nach den Erregern der Infektionskrankheiten aufs neue die Aerzte zu beschäftigen.

Einmal glaubte man schon alle Rätsel gelöst zu haben, nämlich als Hallier in den Jahren 1866 bis 1868 sein außerordentlich überzeugend scheinendes Lehrgebäude errichtet hatte. Die bei den verschiedenen Infektionskrankheiten, im Cholera- und Typhusstuhl, im Pockeneiter usw. gefundenen „Micrococcus“ säte Hallier auf Nährsubstrate, z. B. Stärkekleister aus und verfolgte, was daraus wurde. Immer entstanden schließlich Schimmelpilze auf den Nährsubstraten, woraus Hallier schloß, daß die „Micrococcus“ im kranken Körper nichts anderes seien als Entwicklungsstufen höherer Pilze. Für jede Krankheit sei ein besonderer Pilz anzunehmen, der in den verschiedensten Formen und Generationsreihen, bald als Mucor, bald als Aspergillus und so fort erscheinen könne. Aber noch schneller als es entstanden war, brach Halliers System zusammen. De Bary, Cohn, Naegeli und andere Botaniker zeigten, daß Halliers Kulturen ein Sammelsurium der verschiedensten Pilze darstellten, daß eine solche Polymorphie der Pilze, wie Hallier sie behauptete, denn doch nicht besteht, und daß vor allem Schimmelpilze und Bakterien ganz verschiedene, nicht ineinander übergehende Organismen sind.

Seit dem Jahre 1870 etwa begann das Interesse ganz besonders der Erforschung der Aetiologie der Wundinfektionskrank-

heiten, zumal der Pyämie und Septikämie sich zuzuwenden. RINDFLEISCH zeigte zuerst, daß die bei Pyämie und Puerperalfieber zu beobachtenden kleinsten Erweichungsherde im Herzmuskel massenhaft Bakterien enthielten. Dann fanden VON RECKLINGHAUSEN und WALDEYER 1871 in den metastatischen Herden der inneren Organe bei den gleichen Erkrankungen und anderen Krankheitsprozessen massenhaft Mikroorganismen. Besonderes Aufsehen aber erregten die Befunde von KLEBS, der in den Kriegslazaretten von Karlsruhe 1870/71 bei sehr zahlreichen Verwundeten im guten Eiter der Wunden, reichlicher aber noch im jauchigen Wundsekrete und in den metastatischen Eiterherden bei Pyämischen regelmäßig Bakterien beobachtete, von denen ihm eine ganz kleine zu Gruppen oder in Rosenkranzform angeordnete kugelförmige Art, die er als Mikrosporon septicum bezeichnete, wegen ihrer Häufigkeit besonders auffiel. Er suchte anatomisch die Wege des Eindringens des Mikrosporons in die Gewebe aufzufinden, hielt es auf Grund seiner Befunde für den Erreger der septischen und pyämischen Infektion und bezeichnete diese mit dem Namen der „septischen Mykose". Bald wurde das Vorhandensein von Bakterien in den Krankheitsherden bei Pyämie, Puerperalfieber, Phlegmonen, diphtherischen und erysipelatösen Prozessen von vielen weiteren Autoren, es seien als bekanntere Namen nur BIRCH-HIRSCHFELD, EBERTH, WEIGERT, ORTH genannt, bestätigt, und die Lehre von den Bakterien als Wundinfektionserregern vergrößerte stetig die Zahl ihrer Anhänger.

Die Gegner der Bakterientheorie, die sich das krankmachende Agens bei den Wundinfektionskrankheiten als ein ungeformtes Fäulnisferment dachten und die Bakterien nur für etwas Akzidentelles hielten, höchstens eine Erhöhung der Schwere des Infektionsprozesses durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien zugeben wollten, hatten zwar wenig positive Tatsachen zur Stütze ihren Ansicht aufzuführen, aber Gründe genug, die Mikrobientheorie nicht für erwiesen anzusehen.

Ihr wesentlichster Einwand war der, daß nicht nur bei den verschiedenen Arten der Wundinfektion, der einfachen Eiterung, der Pyämie, der Septikämie, dem Wunderysipel, dem Puerperalfieber, sondern auch bei allen möglichen anderen Krankheiten, wie Pocken, Cholera, Scharlach, Rinderpest, Lungenseuche Bakterien gefunden wurden, die sich in nichts voneinander und auch nicht von den in beliebigen zersetzten unbelebten Substanzen vorkommenden unterschieden. Wären die Mikrobien die Erreger dieser so verschiedenartigen Krankheiten, so müßten sie auch untereinander deutlich different erscheinen. Da sie aber bei all den verschiedenen Krankheiten gleich seien, da es überhaupt verschiedene Bakterienarten nicht gebe, so könnten sie nicht die Erreger des Krankheitsprozesses, sondern nur etwas Sekundäres sein.

Mit aller Energie verteidigten demgegenüber die Anhänger der Bakterientheorie, an ihrer Spitze FERDINAND COHN, die Ansicht, daß, wenn die Bakterien untereinander meist auch recht ähnlich aussähen, doch ganz ohne Frage unter ihnen zahlreiche morphologisch, vor allem aber biologisch ganz voneinander verschiedene echte Arten vorhanden seien. Sie könnten äußerlich so gleich oder ähnlich, aber dabei doch innerlich so verschieden sein wie die bittere und die süße Mandel (COHN) oder wie Schierling und Petersilie (VIRCHOW). So sind z. B. nach COHNS System von 1872 der Micrococcus der Vaccine, der

Diphtherie und der septischen Erkrankungen als ganz verschieden voneinander zu betrachten schon wegen der Herkunft jedes einzelnen aus einer besonderen Krankheitsform, ohne daß man doch sonst irgendeinen Unterschied zwischen den drei Kokken kannte.

Mit dem Beweise für die Existenz verschiedener Bakterienarten freilich haperte es. Berief man sich darauf, daß bei jedem der verschiedenen Gärungsprozesse, wie Pasteur gezeigt habe, auch eine ganz bestimmte Mikrobienform im Spiele sei, so behaupteten die Gegner, es handle sich da gar nicht um bestimmte Arten, sondern einfach um Anpassung der Form der ubiquitären Bakterien an die besondere Zusammensetzung des Mediums, in dem sie lebten. Ebensowenig ließen sie es gelten, wenn zu zeigen versucht wurde, daß bestimmte Farbstoffproduktionen, wie das schon von Ehrenberg studierte Rotwerden der Speisen (durch den Bac. prodigiosus), das von Fuchs beschriebene Gelb- und Blauwerden der Milch, die von Lücke 1862 näher erforschte Grünfärbung des Eiters, die von Schröter seit 1870 verfolgten Pigmentbildungen auf gekochten Kartoffeln, ihre Entstehung je einer bestimmten Bakterienart verdanken. Die Eigenschaft der Farbstoffproduktion, sagten die Gegner der Spezifizität, sei bei allen Pflanzen eine so schwankende physiologische Funktion, daß auf sie Unterscheidungen nicht basiert werden könnten; morphologisch aber seien die einzelnen sogenannten „Arten“ teils gar nicht, teils lange nicht ausreichend gekennzeichnet. Die Unmöglichkeit der Reinzüchtung irgendeiner der genannten Bakterienarten vollends machte den Beweis der Spezifizität unmöglich.

Auch die beiden Infektionskrankheiten, bei denen man ganz besonders charakteristisch geformte Bakterien gefunden hatte, der Milzbrand nämlich, dessen Bacillen durch Pollender, Brauel, Delafond und Davaine seit etwa 1850 bekannt geworden waren, und das Rückfallfieber, dessen Spirochäten Obermeier schon 1868 gesehen und 1873 beschrieben hatte, konnten als vollgültige Belege für die Annahme spezifischer Mikroorganismen als Erreger bestimmter Infektionskrankheiten nicht ausgenutzt werden. Denn für das Rückfallfieber war die ätiologische Bedeutung der Spirochäten ganz unsicher, da man nur die Tatsache ihres Vorkommens bei der Krankheit kannte, Tierversuche aber bis 1879 negativ ausfielen. Milzbrand aber behauptete man bei Tieren, ohne daß Bacillen im Blute sich fanden, verlaufen gesehen und auch durch Impfung mit bacillenfreiem Blute erzeugt zu haben; manche Autoren hielten die Milzbrandbacillen ihrer Unbeweglichkeit wegen auch gar nicht für Organismen, sondern für Kristalle.

So konnte denen Billroth noch 1874 alle bei den Wundinfektionskrankheiten gefundenen Bakterien als an ihren jeweiligen Aufenthaltsort angepaßte Abkömmlinge einer und derselben Bakterienform, seiner Coccobacteria septica, betrachten und den Satz schreiben: „Es gibt bis jetzt keinerlei morphologische Kennzeichen irgendeiner Micrococcos- oder Bacteriaform, aus welcher man schließen könnte, daß sie sich nur bei einer bestimmten Krankheit in oder am lebenden Körper entwickele.“

Billroth zog aus der Beobachtung von Bakterien in subkutanen und tiefen, nicht mit der Außenwelt kommunizierenden Eiterherden den Schluß, schon in den Geweben des normalen Körpers seien stets Bakterien vorhanden, sie gelangten aber zur Vermehrung erst, wenn

durch ein krankmachendes chemisches Ferment, ein „entzündliches oder septisches Zymoid“, der Körper für ihr Wachstum vorbereitet sei. Alsdann könnten sie Träger dieses Fermentes und dadurch befähigt zur Uebertragung der Krankheit auf ein anderes Individuum werden. Aehnliche Ansichten vertrat HILLER, der beredteste Anwalt der chemischen Theorie der Wundinfektion, noch 1879.

Wer in unseren heutigen Anschauungen aufgewachsen ist, könnte geneigt sein, zu glauben, die glänzenden Erfolge der LISTERschen Wundbehandlung, die ja auf die Fernhaltung der Mikroorganismen von den Wunden hinzielte, hätte schon in jener Zeit zu der Einsicht führen müssen, daß Mikroorganismen die Erreger der Wundinfektionskrankheiten seien. Aber gerade die LISTERsche Methode mußte Beweise gegen diese Auffassung liefern. Man fand auch in guten Wunden unter LISTER-Verbänden Bakterien: Wenn Bakterien die Erreger der Wundinfektion waren, warum trat nun in diesen Fällen keine Infektion auf? Vergeblich hielt BIRCH-HIRSCHFELD, der Unterschiede in der Zahl, Form und Lebensfähigkeit zwischen den Bakterien unter antiseptischen Verbänden und denen in der Wunde bei Pyämie nachzuweisen suchte, dem entgegen, Bakterien und Bakterien seien eben nicht ein und dasselbe. Für das Bestehen solcher Unterschiede fehlte der Beweis und darum erkannte man sie nicht an.

So spitzte sich die Entscheidung über die Bedeutung der Bakterien für die Infektion mit Notwendigkeit auf die Lösung der Frage zu, ob es tatsächlich wohlcharakterisierte, konstante Arten von Bakterien gebe oder ob am Ende nur eine Art von Bakterien existiere, die unbegrenzt oder doch äußerst leicht und vielseitig variabel sei?

Die Lösung im Sinne der Existenz spezifischer Bakterienarten wurde namentlich durch die grundlegenden Arbeiten von ROBERT KOCH herbeigeführt.

In seiner ersten, 1876 erschienenen Abhandlung über den Milzbrand erbrachte KOCH den Nachweis der ätiologischen Bedeutung des Milzbrandbacillus für diese Krankheit. Er verfolgte unter dem Mikroskop die Entwicklung des Bacillus von Spore zu Spore und wies nach, daß nur durch Verimpfung des Bacillus oder seiner Sporen, nicht aber durch andere Bakterien bei Tieren Milzbrand zu erzeugen sei. Wo man geglaubt habe, Milzbrand bei Tieren durch Verimpfung von milzbrandbacillenfreien Stoffen zu erzeugen, habe man unbewußt tatsächlich doch die Bacillen oder ihre Sporen übertragen. Die sogenannte „miasmatische“ Erkrankung der Herdentiere auf der Weide an Milzbrand könne nur durch Aufnahme in der Außenwelt verbreiteter Milzbrandsporen, die gegen schädliche Einflüsse so sehr resistent seien, erklärt werden. Zur Verhütung des Milzbrandes müsse daher danach gestrebt werden, die Entwicklung der Sporen im Boden, wohin die Bacillen mit den Kadavern der gefallenen Tiere gelangten, zu verhindern. Das sei möglich, indem man die Kadaver so tief in den Erdboden vergrabe, daß die Bacillen die zur Sporenbildung nötige Temperatur über 15° nicht mehr fänden. — Wie man sieht, enthielt diese Arbeit schon alle für die Aetiologie und für die Prophylaxe der Milzbrandkrankheit wichtigen Daten!

Zwei Jahre später zeigte KOCH, daß wie für den Milzbrand so auch für eine Reihe experimentell bei Tieren zu erzeugender pyämischer und septikämischer Krankheiten, wie Mäuseseptikämie, Kanin-

chenseptikämie, progressive Gewebsnekrose bei Mäusen, bestimmte wohlcharakterisierte Bakterienarten die Erreger abgeben. Es gelang ihm bei diesen Krankheiten allen den Bedingungen zu genügen, die nach seiner Ansicht erfüllt werden müssen, damit ein Mikroorganismus als Erreger einer Krankheit gelten kann, nämlich, „die parasitischen Mikroorganismen in allen Fällen der betreffenden Krankheit aufzufinden, sie ferner in solcher Menge und Verteilung nachzuweisen, daß alle Krankheitserscheinungen dadurch ihre Erklärung finden und schließlich für jede einzelne Infektionskrankheit einen morphologisch wohlcharakterisierten Mikroorganismus als Parasiten festzustellen". Vom Blute und den Gewebssäften der infizierten Tiere genügten zur Uebertragung der Krankheit auf andere Tiere so minimale Mengen, daß gleichzeitige Uebertragungen einer zur Erzeugung der Krankheitssymptome etwa genügenden Menge eines chemischen Giftes ganz ausgeschlossen erscheinen mußten. Höchst anschaulich zeigten Kochs Versuche, wie der Tierkörper dazu dienen kann, aus Gemischen von allerlei Bakterien eine bestimmte pathogene Art, die allein im Tierkörper zu wachsen imstande sind, in Reinkultur herauszuzüchten. Auch die Möglichkeit der Trennung zweier pathogener Bakterienarten durch den Tierkörper wurde nachgewiesen: Mäuseseptikämiebacillen und Nekrose erzeugende Kokken gediehen im Körper weißer Mäuse nebeneinander; bei Uebertragung auf den Körper der Feldmaus aber vermehrten sich nur die Nekrosekokken weiter und waren so in Reinkultur zu erhalten.

Als wichtigstes Ergebnis seiner Untersuchungen bezeichnete Koch den Nachweis „der Verschiedenheit der pathogenen Bakterien und ihrer Unabänderlichkeit". Gegen die Verschiedenheit und Unabänderlichkeit der Mikroorganismen aber wurde namentlich von Nägeli und seiner Schule in den nächsten Jahren noch ein heftiger Kampf geführt. Nägeli, der noch 1877 leugnete, daß bei den Bakterien „auch nur zur Trennung in zwei spezifische Formen Nötigung vorhanden sei", war überzeugt, daß es keine echten Bakterienarten gebe, sondern die Variabilität der Bakterien eine unbegrenzte sei. Nach ihm „nimmt die gleiche Species im Laufe der Generationen abwechselnd verschiedene morphologisch und physiologisch ungleiche Formen an, welche im Laufe von Jahren und Jahrzehnten bald die Säuerung der Milch, bald die Buttersäurebildung im Sauerkraut, bald das Langwerden des Weins, bald die Fäulnis der Eiweißstoffe, bald die Zersetzung des Harnstoffs, bald die Rotfärbung stärkemehlhaltiger Nahrungsstoffe bewirken und bald Diphtherie, bald Typhus, bald rekurrierendes Fieber, bald Cholera, bald Wechselfieber erzeugen". Experimentelle Beweise für die Variabilität der Bakterien, ihre leichte Anpassungsfähigkeit an wechselnde Lebensbedingungen glaubten einige Autoren gegen 1880 dadurch erbracht zu haben, daß es ihnen nach ihrer Ansicht gelang, durch Kultur unter bestimmten besonderen Verhältnissen, durch „akkommodative Züchtung", z. B. die nicht pathogenen Heubacillen in die pathogenen Milzbrandbacillen, harmlose Schimmelpilze in infektiöse umzuzüchten.

Gegen diese Angaben sprachen zwar allerlei Tatsachen, die man schon Ende der 70er Jahre kannte, ihre endgültige und einwandsfreie Widerlegung gelang aber erst, als praktisch brauchbare, zuverlässige Methoden für die Reinzüchtung der Bakterien in vitro gefunden wurden. Damit war die Möglichkeit gegeben, in beliebig

langer Reihe von „Generationen" jede Bakterienart für sich bequem fortzuzüchten und das Bestehen echter, nur in relativ geringem Maße morphologisch und biologisch variabler Arten darzutun. Auch hier hat wieder KOCH die Bahn gebrochen, indem er die festen Nährsubstrate zur Isolierung von Bakterien aus Gemischen von Mikroorganismen einführte und damit uie Züchtung von einem Keim aus möglich machte. Die Erzeugung der Infektionskrankheiten durch Impfung mit lange außerhalb des Körpers fortgezüchteten Bakterienreinkulturen beseitigte denn auch den letzten Zweifel, daß etwa unbelebte Fermente besonderer Art, nicht Bakterien oder von ihnen produzierte Stoffe das Krankheitsagens seien.

Flüssige Nährmedien verschiedener Zusammensetzung zur Züchtung von Bakterien waren besonders durch PASTEUR (1858) und COHN (1872) in Aufnahme gekommen. Feste Nährböden verwandten unter anderem H. HOFFMANN (1869) und SCHRÖTER (1872) in Gestalt der Kartoffel, KLEBS (1873) und BREFELD (1874) in Form von Hausenblasengallerte; die drei Letztgenannten machten Anläufe, das feste Substrat zur Reinzüchtung zu verwenden, ohne jedoch wesentliche Erfolge zu haben. Isolierung von einzelnen Bakterien aus Bakteriengemischen durch so starke Verdünnung des in Nährflüssigkeiten zu übertragenden Aussaatmaterials, daß jeder Tropfen desselben womöglich nur einen Keim enthielt, versuchten KLEBS, NÄGELI und mit besonders gutem Ergebnis 1877 LISTER. SALOMONSEN gab 1876 eine Methode zur Isolierung von Bakterien durch Züchtung in Kapillarröhrchen, in denen die Keime räumlich getrennt zu Kolonien auswuchsen, an; praktisch brauchbar war sie nicht.

KOCH brauchte als feste Nährsubstrate anfänglich Kartoffeln und Gelatine mit verschiedenen Zusätzen (Humor aqueus, Serum), später auch durch Erhitzen erstarrtes Serum. Die jetzt allgemein gebräuchliche Fleischwasserpeptongelatine führte LÖFFLER ein, das Agar Frau HESSE.

Einen weiteren Fortschritt in der Erforschung der pathogenen Bakterien brachte die allmählich immer mehr vervollkommnete Technik ihrer deutlichen Darstellung durch Färbung mit Anilinfarben (KOCH 1877), die Einführung der homogenen Immersion mit dem ABBEschen Beleuchtungsapparat in die Methodik durch KOCH (1878) und die ebenfalls von KOCH zuerst geübte Photographie der Bakterien (1877). Erst durch diese Verfahren wurde der Nachweis vereinzelter und kleinerer Bakterien und ihre zuverlässige Unterscheidung von ähnlich aussehenden Gebilden in den Körpergeweben gesichert.

EBERTH versuchte 1872 Färbung der Bakterien mit Hämatoxylin, WEIGERT 1875 mit Karmin und Methylviolett. SALOMONSEN 1876, KOCH 1877 und EHRLICH 1878 lehrten die Vorzüge der Anilinfarben kennen. Das Antrocknen und Fixieren am Deckglas vor der Färbung wandten KOCH und EHRLICH zuerst an. Spezifische Färbereaktionen fand KOCH 1882 für die Tuberkelbazillen, GRAM 1884 für die „gramfärbbaren" Bakterien. Die erste allgemein brauchbare Methode zur Geißelfärbung gab LÖFFLER 1890 an, nachdem KOCH schon 1877 Photogramme von einzelnen Arten gelungen waren.

Mit Hilfe der neuen Methoden und geleitet von dem kritischen Geiste, dessen Hauch schon die ersten Arbeiten KOCHS durchweht, gelang es KOCH und seinen Schülern, vom Jahre 1880 an für eine

Reihe der wichtigsten Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere die wahren Erreger — wie oft hatte man schon früher geglaubt, sie entdeckt zu haben! — in Gestalt von Bakterien nachzuweisen. Hier seien nur genannt die Aufdeckung der Aetiologie der Tuberkulose, der Cholera, des Typhus, der Ruhr, der Diphtherie, der Wundinfektionen und des Erysipels, des Tetanus, der Pneumonie, der epidemischen Meningitis, der Influenza, der Bubonenpest, der hämorrhagischen Septikämien bei Tieren und des Schweinerotlaufs. Auch die Kenntnis der zum Teil schon früher bekannten pathogenen Fadenpilze und Streptothricheen (Aktinomyces) ist durch die modernen Bakterienmethoden gefördert worden.

Neue Methoden scheinen nötig zu sein, um die Erreger der Pocken, Masern und des Scharlachs, und, wenn sie durch Parasiten erzeugt sind, der malignen Tumoren aufzufinden. Für eine Reihe von Infektionskrankheiten, wie z. B. die Maul- and Klauenseuche, ist festgestellt, daß ihre Erreger die Poren der feinsten Bakterienfilter zu passieren vermögen, also unterhalb der Grenze des mit unseren heutigen optischen Hilfsmitteln Sichtbaren stehen.

Ihre eigenen Wege ging die Erforschung einiger Krankheiten, bei denen Protozoen die Erreger darstellen. Die wichtigsten Ergebnisse waren hier der Nachweis der Malariasporozoen durch Laveran 1882, die Entdeckung ihrer Verbreitung durch Mücken seitens verschiedener Autoren seit 1897, die Auffindung der Texasfieberparasiten und ihrer Verbreitungsweise durch Smith (1889 ff.) und in den letzten Jahren die Aufklärung der Aetiologie der Schlafkrankheit des Menschen und verschiedener Trypanosomenkrankheiten bei Tieren. Auch die Syphilis, deren Spirochäten 1905 Schaudinn und Hoffmann beschrieben, muß wohl den Protozoenkrankheiten zugerechnet werden.

Immunität.

Selbst die heftigste und ausgebreitetste Seuche ergreift niemals alle Menschen. Eine kleinere oder größere Zahl bleibt verschont, mögen sie auch noch so sehr der Infektionsgelegenheit ausgesetzt sein. Von jeher erklärte man sich diese Erscheinung durch Verschiedenheiten in der Körperbeschaffenheit der einzelnen Menschen. „Eine Krankheitsursache vermag nur in den für sie geeigneten Körpern zu wirken“, sagt schon Galen. Solange die Humoralpathologie herrschte, galt der Satz, daß die Menschen, die humiditate excrementosa pleni, deren humores ad putredinem apti sind, am leichtesten ergriffen werden. Fontanellen anzulegen, damit die schlechten Stoffe aus den Säften ausgesondert werden, hielten viele selbst im Anfange des 19. Jahrhunderts zu Epidemiezeiten noch für empfehlenswert.

Genauere Vorstellungen über die Ursachen der natürlichen Immunität als den vagen Begriff einer besonders guten Beschaffenheit der Humores, einer guten Körperkonstitution hatte man nicht, wie wir ja selbst heute noch nicht über ganz gesicherte Erklärungen verfügen. Beliebt war immer der Vergleich der Krankheiten mit Pflanzen, die auch nicht auf jeder Art von Boden gleich gut gedeihen. Sehr wohl kannten schon frühere Jahrhunderte die Bedingungen, die die natürliche Immunität erhöhen oder brechen. Schon im Mittelalter lehrte man, daß gute Ernährung, regelmäßige Lebens-

weise, Sauberkeit die Resistenz gegen Krankheiten fördern, Schmutz, schlechte Nahrung, Exzesse umgekehrt sie hinabsetzen. Furcht vor der Ansteckung, Gemütsbewegungen überhaupt galten als ganz besonders für Erkrankung disponierend, ja konnten nach Ansicht vieler Autoren bis ins 18. Jahrhundert die herrschende epidemische Krankheit auch ohne Contagium und Miasma von selbst hervorrufen. Anfänge einer Kenntnis von verschiedener Rassendisposition finden sich schon im 16. Jahrhundert deutlich. Beispiele, oft abenteuerliche, besonderer Familiendisposition bringt seit jener Zeit bis zum 19. Jahrhundert fast jeder Seuchenschriftsteller.

Experimentell zuerst gezeigt wurde das Brechen der natürlichen Immunität durch „massive Dosen“ Infektionsmaterial von Chauveau 1879 (algerisches Vieh und Milzbrand), durch Abkühlung des Körpers von Pasteur 1878 (Hühner und Milzbrand), durch Ueberanstrengung von Charrin und Roger 1890 (Ratten und Milzbrand), durch Hunger von Canalis und Morpurgo 1890 (Tauben- und Milzbrand). Die erste Angabe über Beziehungen zwischen Immunität und nachweislich besonderer Beschaffenheit des Blutes stammt wohl von R. Koch (1878, S. 46: Das Blut der gegen Mäuseseptikämie immunen Feldmäuse bildet schneller Kristalle in vitro als das der empfänglichen Hausmäuse). Antiseptische und bakterizide Stoffe im Blute vermuteten zuerst Traube und Gscheidlen 1874, Grohmann 1884; exakte Versuchte machte zuerst v. Fodor 1887.

Als eine Krankheit, gegen die es kaum natürliche Immunität gebe, sah man von jeher die Pocken an. Man suchte sie daher gern als ein ganz normal in jedem Leben zu erwartendes, aus inneren Ursachen im Körper entstehendes Ereignis zu erklären. Von Rhazes (9. Jahrhundert) an bis ins 17. Jahrhundert hielt man sie allgemein für entstanden durch Gärung des wegen der Gravidität im mütterlichen Körper zurückgehaltenen, auf das Kind übergegangenen Menstrualblutes. De Haen um 1760 betrachtete die Pocken als einen in jedem Körper wie Zahnwechsel und Pubertät zu bestimmter Zeit eintretenden Prozeß, bestehend in Wucherung der feinsten Arterienausläufer in der Haut. Kieser, im Anfang des 19. Jahrhunderts Professor in Jena, hielt ähnlich Pocken, Scharlach, Masern für normale und notwendige Entwicklungsvorgänge im Kindesalter und eiferte daher gegen die Versuche, diese Krankheiten zu vermeiden.

Das Eintreten von Immunität gegen die Krankheiten einer bestimmten Oertlichkeit infolge von Akklimatisation (z. B. gegen Malaria) behauptete man schon früh und erklärte es durch allmähliche Gewöhnung an die häufig und in kleinen Mengen aufgenommenen Krankheitsstoffe.

Bereits im Altertum wußte man, daß manche ansteckende Krankheiten den Menschen nur einmal befallen. Schon Thukydides erzählt derlei von der Seuche zu Athen im Peloponnesischen Kriege. In den großen europäischen Pestepidemien vom 14. Jahrhundert an übertrug man die Pflege der Kranken und die Desinfektion der Häuser mit Vorliebe bereits durchseuchten und daher für immun geltenden Personen. Je weniger man seit dem 17. Jahrhundert Pocken, Scharlach, Masern zusammenwarf und nur für Abstufungen desselben Krankheitsprozesses hielt, um so sicherer wurde festgestellt, daß sie Immunität hinterlassen.

Einen mächtigen Aufschwung nahm die Lehre von der erworbenen Immunität durch die Einführung der Pockeninokulation vom Oriente nach Europa seit dem Jahre 1721. Aus der Beobachtung, daß die künstlich in die Haut eingeimpften Pocken unvergleichlich viel milder verliefen, suchte man auch für andere Krankheiten Nutzen zu ziehen.

Home machte 1758 Versuche, gegen Masern durch Inokulation von Blut und Nasenschleim Masernkranker zu immunisieren. Stoll um 1780 und mehrere andere nach ihm wollten gegen Scarlatina durch Einimpfung von Blut, Hautschuppen usw. Scharlachkranker immunisieren. Vespremi empfahl 1755 zum Schutz gegen die Beulenpest Inokulation von Pestmaterie. Zur Immunisierung von Rindvieh gegen Rinderpest wandten schon 1744 Dodson und 1745 Courtivron die subkutane Einspritzung von Nasenschleim kranker Tiere an. Lungenseucheschutzimpfungen wurden seit Beginn des 19. Jahrhunderts, später namentlich auf Empfehlung von Hertwig (1827) und Willems (1850) geübt. Inokulation von Cholera mit dem Blute von Choleraleichen soll in der ersten europäischen Choleraepidemie in Rußland versucht worden sein. 1871 versuchten Masotto und Bobola gegen Diphtherie durch Einimpfung von Diphtheriemembranen in die Haut zu schützen. Die Schutzimpfung von Schafen mit Ovine gegen Ovine, die schon im 16. Jahrhundert in Frankreich geübt worden sein soll, war bis 1880, wo sie gesetzlich auf schon befallene Viehbestände beschränkt wurde, in Deutschland viel üblich und stiftete, wie früher die Pockeninokulation beim Menschen, durch die Verbreitung des Ansteckungsstoffes ebensoviel Schaden wie Nutzen. Einer der letzten Ausläufer dieser Verfahren, die alle das gemeinsame Prinzip haben, kleine Mengen lebenden vollvirulenten Infektionsstoffes einzuimpfen, ist die Schutzimpfung gegen Lyssa von Högyes 1889; einige nur im Laboratorium geübte Immunisierungsmethoden beruhen auf demselben Grundsatze.

Die Einführung der Impfung mit Vaccine zum Schutz gegen Variola in die wissenschaftliche Welt durch Jenner 1797 bedeutete einen weiteren großen Fortschritt. Die Partei, die Variola und Vaccine für eine einheitliche Krankheit hielt und die sich auch trotz Chauveaus gegenteilig gedeuteter Versuche von 1865 ständig vergrößerte, sah darin eine Schutzimpfung gegen den vollgiftigen Ansteckungsstoff mit einer abgeschwächten Modifikation desselben. Eine solche Abschwächung des Infektionsstoffes, die ihn zum „Vaccin" (Pasteur) werden ließ, auch bei anderen Infektionskrankheiten zu erreichen, mußte das Ziel sein. So gab die Kuhpockenimpfung das Paradigma für die Bestrebungen der neuesten Zeit zur Erzielung aktiver Immunität bei Hühnercholera, Schweinerotlauf, Milzbrand, Hundswut. Die Schutzimpfungen mit Bakteriengiften und abgetöteten Erregern (Cholera, Typhus, Pest) entwickelten sich aus dem gleichen Prinzip.

Die Möglichkeit der Immunisierung mit Vaccine gegen Variola kannten die Landleute in manchen Gegenden schon um 1750. Samoilowitz empfahl 1782 Schutzimpfung gegen Pest mit Bubonen-eiter, weil in diesem das Pestgift seines Erachtens in abgeschwächtem Zustande vorhanden war. Auch den Impfungen mit Ulcus-molle-Eiter bei Syphilis (Auzias Turenne 1840 u. a.) und bei Lepra (Danielsen) lag ein ähnlicher Gedanke zugrunde.

Wohlbekannt war es seit langem, daß nicht alle Infektionskrankheiten Immunität hinterlassen. Nur die Kontagien, nicht die Miasmen immunisieren, lehrte die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts. Ebenso ist die Erfahrung alt, daß ausnahmsweise (z. B. nach Pocken) keine Immunität eintritt, daß die Immunität um so geringer ist, je weiter die Erkrankung zurückliegt (Pest — DIEMERBROECK 1640) und je leichter sie verlaufen ist (omnium minime tuti videntur, quos pestis leviter salutavit — CHENOT 1766).

Warum ein durchseuchter Körper gegen erneute Infektion mit derselben Krankheit immun ist, das aufzuklären hat erst die neueste Zeit einigermaßen vermocht. Frühere Jahrhunderte nahmen an, durch die erste Infektion seien bestimmte Stoffe im Körper verbraucht worden. So schreibt FRIEDERICH HOFFMANN 1710: „Die Erfahrung bezeugt ja klärlich, daß Leute, so die Pestkrankheit einmal ausgestanden, selten zum andernmal von selbiger beunruhigt werden, weil ihr Geblüt gleichsam schon gereinigt und das schweflige und flüchtige Wesen, in welchem die Pest ihren Aufenthalt und Nahrung findet, schon verraucht ist.“ Auf dem gleichen Acker gedeiht dieselbe Pflanze nicht wiederholt gut, führten andere als Vergleich an. In neuerer Zeit zitierte man als Parallele die Tatsache, daß Hefe in einer Lösung, in der sie einmal gewachsen ist, nicht wieder gedeiht, und erklärte diese Erscheinung teils durch Erschöpfung der Nährstoffe in der Lösung, teils durch Retention von giftigen entwickelungshemmenden Stoffwechselprodukten der Hefe in ihr.

Als man gegen 1880 hin die Verhältnisse der erworbenen Immunität experimentell zu erforschen begann, kehrte zuerst, von PASTEUR vertreten, die alte Erschöpfungshypothese wieder, der sofort die Retentionshypothese CHAUVEAUS zur Seite trat. Die Aufstellung der Excitationstheorie der Körperzellen durch GRAWITZ 1881, der ähnlichen Zellselektionstheorie durch BUCHNER und WOLFFBERG, der Phagocytentheorie METCHNIKOFFS 1883, der Antitoxinlehre BEHRINGS 1890 leitet die neueste Epoche ein.

Prophylaxe.

Die Entwickelung der allgemeinen Hygiene, der Städtesanierung, der Sorge für gute Trinkwasserversorgung und Abwässerbeseitigung, der Nahrungsmittelpolizei, des Medizinalwesens überhaupt usw. zu schildern, liegt außerhalb des Rahmens dieser Darstellung. Es genügt der Hinweis, daß die Verbesserung der allgemeinen hygienischen Verhältnisse, zu der ja besonders durch die großen Volksseuchen immer wieder der Anstoß gegeben worden ist, nicht nur die Gesundheitsverhältnisse der Kulturmenschheit im ganzen günstig beeinflußt, sondern auch zum Seltener- und Milderwerden der Seuchen ganz wesentlich beigetragen hat. Bekannt sind die vortrefflichen großen Sanierungswerke des Altertums, namentlich der Römer. Die Völkerwanderung und die folgende Zeit brachte den Untergang der alten Kultur auch in hygienischer Beziehung. Unter dem Drucke der Pesten begann im späteren Mittelalter ein neuer Aufschwung. Im 19. Jahrhundert förderte die Cholera die Sanierung kräftig und zumal PETTENKOFERS Bodentheorie, so wenig sie sich später auch als haltbar erwiesen hat, beschleunigte die Entwickelung der modernen Städtehygiene.

Anfänge einer speziellen Seuchenbekämpfung findet man schon im Altertum. Die alten Perser isolierten lepröse Einheimische und wiesen fremde Lepröse aus dem Lande; ähnlich die Israeliten. Leproserien werden schon im 6. Jahrh. n. Chr. erwähnt, später waren sie im ganzen Abendlande weit verbreitet.

Die beste Lehrmeisterin in der Seuchenprophylaxe war die Pest. Seit dem 14. Jahrhundert brach sich immer mehr die Ueberzeugung Bahn, daß die Pest nicht autochthon an einem beliebigen Orte entstehe, sondern vom Orient her direkt oder auf Umwegen durch den Verkehr eingeschleppt werde. Die natürliche Folgerung war, daß der Verkehr unter Ueberwachung gestellt werden müsse. Ende des 14. Jahrhunderts finden sich schon in italienischen Städten strenge Vorschriften über die Fernhaltung von Leuten aus infizierten Orten, so in Reggio, Piacenza, Mailand. Da der Verkehr aber nicht dauernd ganz aufgehoben werden konnte, beschränkte man sich im allgemeinen auf eine Abschließung und Beobachtung der aus verdächtigen Gegenden Zureisenden, die meist auf 40 Tage bemessen wurde (daher der Name Quarantäne), und eine ebenso lange dauernde Lagerung und Lüftung der eingeführten Waren. Venedig, das schon 1127 ähnliche Maßnahmen getroffen hatte, erließ 1448 eine ausführliche Quarantäneordnung und vervollständigte seine Einrichtungen 1485. 1527 führte es zuerst die Gesundheitspässe ein, die den Reisenden und den Waren als Zeugnis für ihre Herkunft aus seuchefreien Orten dienten und im 17. Jahrhundert allgemein in Aufnahme kamen. War die Seuche schon ins Land eingedrungen, so schloß man den infizierten Landesteil, wenn er klein war, durch Militärkordon ein oder unterband wenigstens seinen Verkehr mit der Nachbarschaft nach Möglichkeit.

Das System der Sperren und Quarantänen, welch letztere man jedoch seit dem 17. Jahrhundert abzukürzen begann, blieb bis in das 19. Jahrhundert hinein auf dem europäischen Festlande beim Drohen einer exotischen Seuche in Uebung; England milderte es wesentlich schon um das Jahr 1720. Es hat namentlich gegenüber der Pest bisweilen zweifellos gute Erfolge gehabt, wenn es auch in vielen Fällen wirkungslos blieb. Seine schädigende Wirkung auf Handel und Wandel machte sich dazu mit der Entwickelung des Weltverkehrs immer empfindlicher bemerkbar. Noch 1831 suchte sich Preußen durch einen die ganze Ostgrenze entlang ausgedehnten doppelten Militärkordon gegen die von Rußland drohende Cholera zu schützen, aber vergeblich. Ebensowenig nützten Sperren um die zuerst infizierten Orte im Inlande herum. 1848, als die Cholera wieder nahte, beschränkte man sich auf die Errichtung von Stationen für eine 4—5-tägige „Beobachtungs-Quarantäne“ in einzelnen für den Verkehr freigelassenen Grenzorten und den Häfen, jedoch abermals ohne Erfolg.

Die folgenden Jahrzehnte führten dann den Uebergang zu dem jetzt üblichen System herbei, das, gegründet auf bessere Kenntnis der Krankheitserreger und damit der Verbreitungsweise der Seuchen, von Sperren, außer für bestimmte Waren, ganz absieht, Quarantänen nur an den Seegrenzen, Absonderung nur für infizierte oder stark infektionsverdächtige Personen zuläßt und im übrigen durch Untersuchung und eventuelle Beobachtung der von verseuchten Gegenden Zureisenden und durch Desinfektion verdächtiger Objekte der Ein-

schleppung vorzubeugen sucht. Ein Produkt dieser Auffassungen ist das deutsche Reichsgesetz vom 30. Juni 1900 über die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten und das preußische Seuchengesetz vom 28. Aug. 1905. Von wesentlicher Bedeutung für die internationale Regelung der Abwehrmaßregeln waren die internationalen Sanitätskonferenzen, die zu Paris 1851 und 1859, Konstantinopel 1866, Wien 1874, Washington 1881 (Gelbfieber), Rom 1885, Venedig 1892 (Cholera), Dresden 1893 (Cholera), Paris 1894, Venedig 1897 (Pest) und Paris 1903 (Pest, Cholera, Gelbfieber) stattfanden. Sie führten zu einer Verständigung über ein gleichmäßiges Vorgehen der meisten Kulturstaaten wenigstens gegen Cholera und Pest und hatten auch die Errichtung besonderer sanitärer Einrichtungen im Orient zur Erkundung und Abhaltung dieser von dort drohenden gefährlichen Volksseuchen zur Folge.

Die zahllosen „Pestverordnungen“ in Deutschland vom 15. Jahrhundert an berücksichtigen schon alle für die Unterdrückung einer eingeschleppten Seuche wichtigen Verhältnisse: Schnelle Erkennung des ersten Krankheitsfalles, daher Anstellung von Seuchenärzten und Gesundheitsinspektoren, Meldepflicht für Erkrankungen, Vorsorge für Räume zur Isolierung Kranker und Beobachtung Infektionsverdächtiger, Desinfektion der infizierten Häuser und Utensilien, Sorge für gute Nahrungsmittel und Sauberkeit, schnelle Beerdigung der Leichen außerhalb der Ortschaften, Vermeidung von Volksansammlungen und Lustbarkeiten, Belehrung des Publikums über die individuellen Schutzmaßregeln. Der geringe Nutzen dieser guten Maßnahmen in früheren Zeiten erklärt sich im wesentlichen aus den schlechten allgemeinen hygienischen Bedingungen und dem Fehlen einer exakten Krankheitsdiagnostik.

Eine systematische Bekämpfung der einheimischen Infektionskrankheiten hat erst die neuere Zeit gebracht. Der Kampf gegen Pocken, Tuberkulose, Hundswut und eine Reihe von Tierseuchen datiert zum Teil noch aus dem 18. Jahrhundert. Keuchhusten, Mumps, Masern und Scharlach gelten selbst heute noch als fast unvermeidbar.

Die Notwendigkeit der **Desinfektion** zur Zerstörung von Ansteckungsstoffen erkannte man von jeher. Die Desinfektionsmittel und Methoden waren natürlich im Laufe der Zeiten verschieden.

Als Desinfektionsmittel brauchten frühere Zeiten mit Vorliebe gasförmige Stoffe, da man sich die Ansteckungsstoffe in der Luft enthalten dachte. Schon aus dem Altertum stammt die Desinfektion durch Lüftung. Der Wind, zumal der Nordwind, reinigte die Luft und verteilte die Miasmen. Häuser und Waren desinfizierte man durch vieltägige kräftige Lüftung; noch die preußische Desinfektionsordnung von 1835 empfiehlt diese Methode als sehr wirksam. Neben der reinen Luft brauchte man von alters her Räuchern mit Holzrauch zur Desinfektion. Im Freien zündete man große Feuer an, deren Rauch die Miasmen zerstören sollte. Nach Ansicht der Anhänger des Contagium vivum um 1700 wirkte dabei nicht der Rauch, sondern das Feuer selbst, indem es den Infektionstierchen in der Luft Flügel und Beine verbrannte und sie dadurch unschädlich machte. Besser als Holzrauch sollte der Qualm von Schießpulver wirken; man schoß daher bis ins 18. Jahrhundert täglich mit Kanonen über infizierte Orte hin. Aromatische Stoffe, Wohlgerüche aller Art wurden zum Durchräuchern der Häuser gebraucht, um die Luft zu

desinfizieren. Ebenso kaute man in Seuchenzeiten beim Ausgehen stets aromatische Wurzeln und trug „Riechäpfel", d. h. mit aromatischen Stoffen gefüllte siebartig durchlöcherte Büchschen in der Hand. Wie Wohlgerüche, so sollte auch intensiver Gestank die Ansteckungsstoffe zerstören, weshalb im 17. und 18. Jahrhundert das Halten von Ziegenböcken im Hause bei Pest geraten wurde. Räucherung mit Schwefeldämpfen wendet schon Odysseus an, um den Saal zu desinfizieren, in dem er die Freier erschlagen hat; bis in die neueste Zeit blieb die schweflige Säure in Gasform ein beliebtes Desinfektionsmittel. 1773 führte Guyton-Morveau Räucherung mit Chlor- und Salpetersäuredämpfen ein und fand damit viel Anklang.

Wasser in Schalen aufzustellen, um darin die giftigen Gase aus der Luft absorbieren zu lassen, rieten noch Autoren des 19. Jahrhunderts. Allgemein galt Wasser in reichlicher Menge als ein treffliches Mittel zur Desinfektion von Gegenständen, Vieh und Menschen. Essig wurde zur Desinfektion der Hände und kleiner Objekte wie Münzen seit dem Mittelalter bis zur neuen Zeit viel gebraucht. Kalk in Form von Tünche diente seit derselben Zeit zur Desinfektion der Wände in den Häusern. Der Brauch, die Leichen bei Menschen- und Tierseuchen im Grabe mit Kalk zu beschütten, wurde im 17. Jahrhundert allgemeiner. Höhere Temperatur in Form trockener Hitze, ebenso starke Säuren und Alkalien kamen erst in der Neuzeit mehr in Gebrauch.

Um festzustellen, ob die Desinfektion pestinfizierter Häuser oder Waren von Erfolg gewesen war, brachte man im 17. und 18. Jahrhundert Tiere, namentlich Vögel, und auch Menschen, die sich dazu hergaben (sog. „essayeurs", Frankreich 17. Jahrhundert) in sie hinein oder mit ihnen in längere Berührung. Blieben sie gesund, so galt der Zweck als erreicht.

Versuche zu einer Desinfektion am lebenden Körper reichen in Form der Anwendung antiseptischer Wundmittel bis ins Altertum zurück. Ebenso ziehen sich Bestrebungen, Infektionskrankheiten durch Zerstörung der Ansteckungsstoffe im Körper, also antiseptisch zu behandeln, durch die ganze Geschichte der Medizin hin. Eisenmann rät bereits 1830, die Augen Neugeborener zur Verhütung von Blennorrhöe mit einer dünnen Chlorwasserlösung zu waschen, ein Vorschlag, der nicht Eisenmann, sondern Credé, der ihn 1881 in etwas modernisierter Form wiederholte, berühmt machte. Daß die Puerperalinfektionen durch infizierte Hände verbreitet werden, erkannte seit 1847 Semmelweis klar: er ließ daher die Hände des Geburtshelfers in ganz rationeller Weise mit Chlorwasser desinfizieren.

Seit etwa 1700 begann man, die Desinfektionsmittel etwas mehr wissenschaftlich zu prüfen. Man versuchte, welche Stoffe und Verfahren Fäulnis verhindern, Infusionstierchen töten und das Pockenvirus seiner Infektiosität berauben und erprobte diese als Desinficientia und Therapeutica. Ein Teil der modernen Antiseptica, wie Schwefelsäure und Chlorkalk, Sublimat und Karbolsäure, sind auf diese Weise schon in der vorbakteriologischen Zeit gefunden worden. Die Aera wissenschaftlich begründeter Desinfektionsmethoden datiert aber erst seit den 1881 veröffentlichten Versuchen Kochs und seiner Mitarbeiter über die Abtötung von Bakterien und namentlich Milzbrandsporen durch Wasserdampf, durch Dämpfe schwefliger Säure und durch allerlei Chemikalien.

Literaturverzeichnis.

Nur einige der wichtigsten und zur Orientierung geeigneten Werke sind genannt.

Billroth, Th. Untersuchungen über die Vegetationsformen von Coccobacteria septica. Berlin **1874**.

Birch-Hirschfeld, Sammelberichte in Schmidts Jahrbüchern **1872**, Bd. 155, S. 97, **1875**, Bd. 166, S. 169.

Chenot, Tractatus de peste. Vindobonae **1766**.

Cohn, F. Beiträge zur Biol. der Pflanzen, Bd. 1—3. Breslau **1872—1883**.

Collingridge, Lectures on Quarantine. Lancet **1897**, Bd. 1.

Ehrenberg, Die Infusionstierchen als vollk. Organismen. Leipzig **1838**.

Fracastorius, De contagione. Lugduni **1550**; abgedr. in Sudhoff, Klassiker der Medizin, Leipzig **1910**, Bd. 5.

Gastaldi, Tract. de avertenda . . . peste. Bonon. **1684**.

Guyton-Morveau, Traité des moyens de désinfecter l'air. Paris **1802**.

Hallier, Parasitolog. Untersuchungen. Leipzig **1868**.

Henle, Pathol. Untersuchungen. Berlin **1840**; wieder abgedr. in Sudhoff, Klassiker der Medizin, Leipzig **1910**, Bd. 3, ist der hier wesentliche Teil „Von den Miasmen und Kontagien".

Henle, Handb. der ration. Pathol., Bd. 2, Abt. 2. Braunschweig **1853**.

Hiller, Die Lehre von der Fäulnis. Berlin **1879**.

Hirsch, Handb. der histor.-geogr. Pathol., 2. Aufl. Stuttgart **1883—1886**.

Hübener, Die Lehre von der Ansteckung. Leipzig **1842**.

Kirchner, Scrutinium . . . . pestis. Leipzig **1659**.

Klebs, Beiträge zur pathol. Anat. der Schußwunden. Leipzig **1872**.

Koch, R. Cohns Beitr., Bd. 2, Heft 2, S. 277, **1876**. Ebda, Bd. 2, Heft 3, S. 399, **1877**. Die Arbeit über die Aetiologie der Milzbrandkrankheit, abgedr. in Sudhoff, Klassiker der Medizin, Leipzig **1910**, Bd. 9.

Koch, R. Untersuchungen über die Aetiol. der Wundinfektionskrankh. Leipzig **1878**.

Koch, R. Mitt. a. dem Kais. Ges.-Amte, Bd. 1, S. 1, **1881**.

Linné, Exanthemata viva in Amoenitates academicae, Bd. 5. Holmiae **1760**.

Löffler, Vorlesungen über die geschichtl. Entwick. der Lehre v. d. Bakterien. Leipzig **1887**.

Muratori, Li tre governi in tempo di peste. 4. Aufl., Lucca **1743**.

Nägeli, Die niederen Pilze in ihren Bez. zu den Infektionskrankheiten. München **1877**.

Neuberger, Die Vorgeschichte der antitox. Therapie der akuten Inf.-Krankh. Stuttgart **1901**.

Pasteur, Abhandlungen in den C. r. de l'Acad. des Sciences, fast alle Bände seit **1855**.

Pasteur, Die in der Atmosphäre vorhand. organis. Körperchen. (Ostwalds Kassiker, Leipzig **1892**.)

Plenciz, Opera medico-physica. Wien **1762**.

Reimarus, Vorrede zu Knigges Uebersetz. v. Antrechaus' Pest zu Toulon. Hamburg **1794**.

Semmelweis, J. Die Aetiologie usw. des Kindbettfiebers. Pest, Wien, Leipzig **1861**.

Spallanzani, Physikal. u. mathem. Abhandl. Leipzig 1769. Opuscules de physique. Uebers. v. Sennebier. **1777**.

Weigert, Ueber pockenähnl. Gebilde in parenchym. Organen etc. Habilitationsschr. Breslau **1875**.

II.

Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen.

Von

Prof. Dr. Emil Gotschlich,

Direktor des städtischen Gesundheitsamtes von Alexandrien (Aegypten).

A. Definition und Plan der Darstellung.

Unter dem Namen der pathogenen Mikroorganismen faßt man eine große Anzahl von niedersten Lebewesen zusammen, die nur das eine gemeinsame, praktisch allerdings um so bedeutungsvollere Merkmal haben, daß sie die Erreger der Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere, ja auch mancher Pflanzen sind. Im übrigen aber gehören sie sehr verschiedenen Klassen von Lebewesen an. Die auf der untersten Stufe der phylogenetischen Entwickelung stehende Gruppe, noch vor der Differenzierung zwischen Tier und Pflanze, wird durch die Bakterien dargestellt; von ihnen aus führen Uebergänge auf der einen Seite zu Mikroorganismen von ausgeprägtem pflanzlichen Charakter: Streptothricheen, Schimmel- und Sproßpilzen; auf der anderen Seite nehmen die Spirochäten eine Mittelstellung zwischen Bakterien und Protozoen ein, welche letzteren ja unzweifelhaft dem Tierreiche angehören.

Dazu kommt endlich noch die Gruppe der „unsichtbaren Krankheitserreger“, auch als „filtrierbares Virus“ bezeichnet, weil diese unter der Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit befindlichen Erreger, eben wegen ihrer außerordentlichen Kleinheit imstande sind, die Poren bakteriendichter Filter zu passieren, wie dies durch die Infektiosität des Filtrats bewiesen wird.

Das erste Mal wurde dieser Nachweis durch die klassischen Untersuchungen von LÖFFLER und FROSCH [1] über das filtrierbare Virus der Maul- und Klauenseuche geführt, mit denen fast gleichzeitig die Mitteilungen von NOCARD und ROUX [2] über das Virus der Peripneumonie der Rinder erfolgten. Seitdem ist für viele andere Infektionskrankheiten der Nachweis geführt oder doch mindestens sehr wahrscheinlich gemacht, daß es sich um filtrierbare Erreger handelt; von menschlichen Infektionskrankheiten seien nur genannt: Variola, Trachom, Gelbfieber, Fleckfieber, Tollwut, spinale Kinderlähmung. Zusammenfassende Uebersichten über diese Gruppe von Infektionserregern (siehe bei ROUX [3], REMLINGER [4], PROWAZEK [5]. Uebrigens sind Filtrierbarkeit und ultramikroskopische Größenordnung nicht un-

zertrennliche Begriffe; auf der einen Seite konnte v. ESMARCH[6] feststellen, daß sein „Spirillum parvum", das sehr wohl noch direkter mikroskopischer Erforschung zugänglich ist, durch keimdichte Filter passiert; andererseits stehen manche Arten von „filtrierbarem" Virus eben noch an der Grenze der Sichtbarkeit, so das bereits genannte Virus der Peripneumonie der Rinder, das bei etwa 2000-facher Vergrößerung in Gestalt kleinster ovoider Körperchen erscheint, ferner konnten LIPSCHÜTZ[7], BORREL[8], sowie GIEMSA und PROWAZEK[9] das Virus der Taubenpocke, des Molluscum contagiosum und der Hühnerpest sichtbar machen; diese Virusarten erscheinen als kleinste rundliche Körperchen (daher von LIPSCHÜTZ[7] die Bezeichnung „Strongyloplasmen" vorgeschlagen), höchstens $^1/_4$ μ im Durchmesser haltend und von sehr geringer Affinität gegenüber Farbstoffen; nur bei der LÖFFLERschen Geißelfärbung und nach GIEMSA-ROMANOWSKY gelang die Darstellung. Betreffs der Filtrierbarkeit des Virus sei noch darauf hingewiesen, daß häufig Widersprüche zwischen den Resultaten verschiedener Forscher vorgekommen sind; hierfür können verschiedene Momente maßgebend sein; entweder liegt der Unterschied in der Verschiedenheit der gewählten Filter oder im Ausgangsmaterial; in unverdünnten Körperflüssigkeiten gelingt die Filtration manchmal nicht, während bei starker Verdünnung die Passage zustande kommt (offenbar werden im ersteren Fall die Poren des Filters durch die kolloiden Stoffe der Körperflüssigkeit sehr rasch verstopft, wie dies GIEMSA und PROWAZEK[9] auch künstlich durch Ueberschichtung des Filters mit einem Agarüberzug nachweisen konnten); andererseits kann ein negatives Resultat auch dadurch zustande kommen, daß die Erreger als obligate Zellschmarotzer an zellige Elemente der Gewebe gebunden sind und mit diesen auf dem Filter zurückgehalten werden; endlich ist es auch möglich, daß manche dieser Erreger nur in einer Phase ihrer Existenz von ultramikroskopischer Kleinheit sind, während sie in anderen Phasen zu größeren Gebilden anwachsen (wobei allerdings diese sichtbar werdenden Gebilde, wie z. B. die NEGRIschen Körperchen bei der Tollwut, größtenteils nicht von den Parasiten selbst, sondern von den sie umschließenden Reaktionsprodukten der Zelle dargestellt werden, daher die von PROWAZEK[5] für diese Gruppe vorgeschlagene Bezeichnung als „Chlamydozoen").

In den letzten Jahren sind auf zwei ganz verschiedenen Wegen optische Methoden ersonnen worden, welche ein Eindringen der morphologischen Erforschung in diese bisher verschlossenen Gebiete zu ermöglichen suchten; erstens die Mikrophotographie im kurzwelligen (ultravioletten) Licht nach A. KÖHLER[10], welche die Grenze der zulässigen mikroskopischen Vergrößerungen bis auf etwa 4000, d. h. das Doppelte des bisher Erreichbaren, hinauszuschieben gestattet, — zweitens das „Ultramikroskop" von SIEDENTOPF und ZSIGMONDY[11], welches zwar keine Abbildungen der Objekte gibt, aber durch das Auftreten leuchtender Bewegungsscheibchen das Vorhandensein, sowie die etwaige Eigenfarbe und Eigenbewegung, sowie die Abstände von Teilchen wahrzunehmen ermöglicht, deren Größenordnung bis auf 1 Millionstel Millimeter herabreicht. Näheres über diese beiden neuen optischen Methoden vgl. im Kapitel „Methodik". Hier sei nur konstatiert, daß durch die Anwendung dieser neuen Methoden auf morphologischem Gebiet bisher keine positiven Resultate zu verzeichnen waren. Die Ergebnisse waren entweder

durchaus negativ, wie z. B. bei Celli und Blasi[12] bei der „infektiösen Agalaktie der Ziegen“, bei Rosenthal[13] betreffs Hühnerpest, — oder es wurden nur nicht-spezifische (auch im normalen Organismus vorkommende) Gebilde gefunden, wie bei Otto und Neumann[14] beim Gelbfieber, — oder die betreffenden Autoren sind wahrscheinlich Irrtümern zum Opfer gefallen (Raehlmann[15], Gaidukow[16]). Die größte Schwierigkeit bei der Anwendung des Ultramikroskops auf die Untersuchung organischer Flüssigkeiten besteht darin, daß die organischen Moleküle oder Molekularverbände selbst — die ja in diesen Lösungen immer in großen Mengen vorhanden sind — sichtbar werden und das Gesichtsfeld erfüllen.

Bei dieser großen Schwierigkeit, ja häufig geradezu Unmöglichkeit eines Eindringens morphologischer Erforschung in das Gebiet der submikroskopischen Erreger ist es nicht wunderbar, daß wir über die Stellung der letzteren im System noch nicht viel Sicheres auszusagen vermögen. Sicherlich handelt es sich nicht um eine einheitliche Gruppe, weil ihre mikrochemischen und biologischen Charaktere untereinander allzu verschieden sind. Die meisten Arten des filtrierbaren Virus zeigen eine nahe Verwandtschaft mit den Protozoen, insbesondere wegen ihrer parasitischen Existenzbedingungen als obligate Zellschmarotzer und wegen ihres Verhaltens zu chemischen Agentien; Glyzerin, in welchem Bakterien zugrunde gehen, konserviert ihre Lebensfähigkeit lange; andererseits werden sie, wie echte Protozoen und wieder im Gegensatz zu Bakterien (außer Pneumo- und Gonokokken) von Saponin, Galle und taurocholsaurem Natrium aufgelöst (Neufeld und Prowazek[17]). Als wirkliches Protozoon ist wohl zweifellos der Erreger des Gelbfiebers anzusprechen, für den eine exogene Reifung im Körper der Mücke nachzuweisen ist. Eine ganz eigenartige Stellung nimmt das Virus der Schweinepest ein, das im Gegensatz zu allen anderen Kleinlebewesen, mit Ausnahme der durch ihre Hülle geschützten Tuberkelbacillen und Sporen, der auflösenden Kraft des Antiformins den größten Widerstand entgegensetzt (Uhlenhuth[18]). Ob es auch submikroskopische Arten von Bakterien *) gibt, muß mindestens als zweifelhaft erscheinen, nachdem trotz aller darauf gerichteten Bemühungen v. Esmarch[6], Cano[19] und Molisch[20] bei ihren Filtrationsversuchen, trotz Verwendung der verschiedensten Ausgangsmaterialien und bei Prüfung des Filtrats sowohl in Kulturen, wie auf Enzymwirkung und Tierpathogenität, durchweg negative Ergebnisse hatten. Molisch schließt daraus mit Recht, daß ultramikroskopische Lebewesen in der Außenwelt mindestens sehr selten sind. Diese Tatsache, in Verbindung mit den tiefgreifenden Unterschieden, welche die hierhergehörigen Erreger voneinander zeigen, führen zu dem Schluß, daß in der submikroskopischen Größenordnung an sich nicht etwa ein biologisches Gruppencharakteristikum, sondern mehr ein akzidentelles Merkmal gesehen werden muß; es handelt sich wahrscheinlich um eine spezielle Anpassungserscheinung an die parasitische Existenz, wie sie bei sehr verschiedenen Arten von Mikroorganismen vor sich zu gehen scheint.

---

*) Wegen der leicht gelingenden Züchtung außerhalb des Tierkörpers könnten vielleicht am ehesten die Erreger der Peripneumonie der Rinder, sowie ein von Pröscher[21]) aus Vaccine kultiviertes submikroskopisches Kleinwesen hierher gerechnet werden.

Literatur über ultramikroskopische (filtrierbare) Erreger.

[1] LÖFFLER und FROSCH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, **1898**. — [2] NOCARD und ROUX, Ann. Inst. Pasteur, **1898**. — [3] ROUX, Bull. Inst. Pasteur, **1903**. — [4] REMLINGER, ibid., **1906**. — [5] PROWAZEK, Arch. f .Protistenk., Bd. 10, 336, **1907**. — [6] v. ESMARCH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, Nr. 8/9, **1902**. — [7] LIPSCHÜTZ, ibid., Bd. 48, 77, **1909**; ref., ibid., Bd. 44, 101 (Beil.); Dermatolog. Centralbl., **1907**; Wien. klin. Wochenschr., **1907**. — [8] BORREL, Compt. rend. Soc. Biol. Paris, **1904**. — [9] GIEMSA und PROWAZEK, München. med. Wochenschr., **1908**, 1524. — [10] A. KÖHLER, Zeitschr. f. wiss. Mikrosk. u. mikrosk. Technik, Bd. 21, 129, **1904**. — [11] SIEDENTOPF und ZSIGMONDY, Ann. d. Physik, Bd. 10, [43] **1903**; SIEDENTOPF, Journ. Roy. Micr. Soc., **1903**; Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 32; Druckschriften von C. ZEISS, Jena, M. 163 u. 164. — [12] CELLI und BLASI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 41, No. 8, **1906**. — [13] ROSENTHAL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, Nr. 2, **1908**. — [14] OTTO und NEUMANN, ibid., Bd. 51, Nr. 3, **1905**. — [15] RAEHLMANN, München. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 48; **1904**, Nr. 2; Dtsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 13. — [16] GAIDUKOW, „Dunkelfeldbeleuchtung u. Ultramikroskopie in der Biologie u. Medizin, **1910**". Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 16, Nr. 20/21, **1906**. — [17] NEUFELD und PROWAZEK, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 25, No. 2, **1907**. — [18] UHLENHUTH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Beil. z. Bd. 42, p. 62, **1908**. — [19] CANO, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 49, p. 78, **1909**. — [20] MOLISCH, Bot. Ztg., Jg. 66, I, No. 7, **1908**. — [21] PRÖSCHER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 40, No. 3, **1906**.

Kehren wir nach dieser Abschweifung wieder zu unserem ursprünglichen Thema zurück, so finden wir unter den verschiedenen Formkreisen der pathogenen Mikroorganismen das Reich der Bakterien als das sowohl nach dem Umfang wie nach der eingehenden Durchforschung des Gebietes für den Arzt und Hygieniker an erster Stelle stehende. In den letzten Jahren hat sich ja allerdings auch die Erforschung der Protozoen immer mehr entwickelt, insbesondere mit Rücksicht auf die Bedeutung dieser niedersten tierischen Lebewesen für die Krankheiten der warmen Länder. Immerhin ist, was speziell die morphologische und biologische Erkenntnis der Mikroorganismen anlangt, die Aufstellung allgemeiner Gesichtspunkte bisher eigentlich nur für das Reich der Bakterien möglich gewesen, da im Gebiete der anderen Krankheitserreger eine zu große Verschiedenheit von Fall zu Fall stattfindet. Deshalb soll uns in diesem Abschnitt ausschließlich die Morphologie und Biologie der Bakterien beschäftigen, während für die übrigen Krankheitserreger das Nötige in den speziellen Kapiteln gesagt werden soll.

Die Bakterien lassen sich definieren als kleinste einzellige Lebewesen — von kugeliger, zylindrischer oder schraubenförmiger Gestalt — teils mit, teils ohne Eigenbewegung, bei denen Vermehrung durch Zweiteilung (und zwar mit einer ganz ungeheuren, bei anderen Lebewesen gar nicht vorkommenden Geschwindigkeit) stattfindet, die sich ohne Vermittlung von Chlorophyll ernähren und in ihrer Ernährung, sowie in allen ihren sonstigen Lebensbedingungen und Lebensäußerungen eine mit anderen Lebewesen nicht entfernt vergleichbare, ganz außerordentliche Mannigfaltigkeit und Anpassungsfähigkeit bekunden.

Der Mangel des Chlorophylls und die Fähigkeit der Ernährung durch hochkomplizierte organisierte Körper (Eiweiß usw.) bekunden eine nahe natürliche Verwandtschaft der Bakterien mit den Pilzen, weshalb sie auch von NÄGELI kurzerhand als Spaltpilze oder Schizomyceten bezeichnet wurden. Eine solche einfache Subsumierung der Bakterien unter die Klasse der Pilze ist jedoch heutzutage nicht mehr haltbar, da hierdurch einerseits den

Bakterien ein rein pflanzlicher Charakter zugeschrieben wurde, und andererseits die sonstigen wichtigen Verwandtschaftsbeziehungen der Bakterien gänzlich ohne Würdigung blieben. Solche natürliche Verwandtschaften bestehen zunächst zu den zur Klasse der Algen gehörigen Cyanophyceen, insbesondere mit Bezug auf die Fähigkeit der Ernährung aus einfachsten mineralischen Substanzen (anorganische Salze, Wasser, CO_2, NH_3) mit synthetischem Aufbau des Eiweißmoleküls; ferner zu den dem Kreise der Protozoen angehörigen Flagellaten, durch das beiden Formen von Lebewesen gemeinsame Charakteristikum der Eigenbewegung durch Geißeln; endlich zeigen gewisse Arten von Bakterien, insbesondere durch eine sonderbare, sonst bei den Bakterien ganz ungewohnte Art der Vermehrung, die Teilung mit echten Verzweigungen, sehr nahe Beziehungen zu den Streptothricheen, die ihrerseits wieder den Schimmelpilzen nahe stehen.

Dabei ist es bemerkenswert, daß selbst unter nahe miteinander verwandten Bakterienarten, die der gleichen natürlichen Gruppe angehören, diese Verwandtschaftsbeziehungen zu anderen Reichen der Lebewesen bei der einen Art fehlen, bei der anderen vorhanden sein können; insbesondere gilt dies von der Eigenbewegung.

Man hat es eben offenbar bei den Bakterien mit einer der niedersten, phylogenetisch ursprünglichsten, großen Gruppe der Lebewesen zu tun, in der sich die Differenzierung noch ganz frei nach sehr verschiedenen Seiten hin entfalten konnte; daher die zahlreichen divergenten Verwandtschaftsbeziehungen, daher auch die erstaunliche Mannigfaltigkeit in den Lebensbedingungen und Ernährungsverhältnissen. Bei Temperaturen von 0° und 75° begegnen wir noch Bakterienwachstum, und die Energiequellen, die das lebende Plasma der Bakterien verarbeitet, zeigen größere Verschiedenheiten, als bei allen übrigen Lebewesen zusammengenommen. Bald sind es fast ausschließlich die lebenden Körpersäfte und Gewebe, die das betreffende Bakterium als Nährstoff verwendet (viele Krankheitserreger), bald sind es gerade die einfachsten Nährstoffe, aus denen sich der Zelleib des Bakteriums aufbaut (viele Saprophyten). Bald vermag die gleiche Art sowohl die eine wie die andere Form der Ernährung durchzuführen (Tuberkelbacillen); bald ist der Sauerstoff unentbehrlich (Influenzabacillen), wie bei anderen Lebewesen, bald kann er fehlen (Typhusbacillus), bald ist seine Anwesenheit tödliches Gift und nur Leben ohne freien Sauerstoff möglich (Tetanusbacillus). Endlich gehen bei einigen (den Arzt nicht näher interessierenden) Arten die Abweichungen vom normalen Lebensprozeß so weit, daß die Kraftquelle gar nicht mehr in der Zersetzung von Kohlenstoffverbindungen mit Bildung von CO_2 (der fundamentalsten Lebenserscheinung aller sonstigen Lebewesen) gesucht wird. Verbrennung von NH_3 zu Nitriten und Nitraten (Nitrobakterien), Oxydation von H_2S zu Sulfaten (Schwefelbakterien) werden zum gleichen Zwecke herangezogen, und selbst der chemisch träge atmosphärische Stickstoff kann zum Aufbau des Bakterienleibes verwendet werden (Knöllchenbakterien der Leguminosen). —

In gegenwärtigem, für den Arzt und Hygieniker geschriebenen Buche müssen diese kurzen Andeutungen genügen, um die allgemeine Rolle der Bakterien in der Natur zu kennzeichnen: dieselbe läßt sich kurz dahin präzisieren, daß die Bakterien die mannigfaltigsten Zersetzungsvorgänge in Boden und Wasser vollbringen und vornehmlich die Aufgabe haben,

die Endprodukte des tierischen Stoffwechsels (Ausscheidungen und Kadaver) rasch und vollständig zu zersetzen und so umzuformen, daß sie aufs neue als Anfangsmaterial des pflanzlichen Stoffwechsels dienen können, womit der Kreislauf organischen Lebens sich als geschlossener Ring darstellt. Die ursprüngliche Rolle der Bakterien in der Natur ist also eine durchaus nützliche und geradezu unentbehrliche. Die verderblichen Wirkungen, welche ein Teil der Bakterien, die pathogenen Arten, im menschlichen und tierischen Organismus entfalten und die uns hier besonders interessieren, sind phylogenetisch nur als Ausnahmsfälle zu betrachten und unter folgendem Gesichtspunkte zu verstehen. Zunächst ist schon die Anzahl der krankheitserregenden Arten nur klein zu nennen gegenüber der ungeheuren Menge rein saprophytischer, völlig unschädlicher Arten; meist sind nur ein einziger oder wenige pathogene Repräsentanten inmitten einer großen natürlichen Gruppe saprophytischer Arten, so der Choleravibrio unter den zahllosen choleraähnlichen Vibrionen. Ferner finden sich phylogenetisch alle Uebergänge von rein saprophytischen, völlig unschädlichen Arten bis hinauf zu den exquisit pathogenen Bakterien. Da sind zunächst Saprophyten, denen noch die Fähigkeit des Wachstums im Tierkörper völlig abgeht und die demnach, in geringen Mengen dem Organismus einverleibt, gänzlich ohne krankheitserregende Wirkung bleiben; eine solche stellt sich jedoch sofort ein, wenn diese Mikroben in großen Mengen eingeführt werden, wobei die fertig gebildeten Stoffwechselprodukte eine reine Giftwirkung entfalten; zu diesen rein toxischen, nicht infektiösen Bakterien gehören z. B. gewisse peptonisierende Bakterien der Kuhmilch (Flügge). — Dann kommen Bakterienarten, denen die Lebensbedingungen im Innern des Organismus sehr wohl zusagen und die, auch in geringen Mengen eingebracht, doch üppig zu wachsen und pathogene Effekte zu entfalten vermögen, aber, sei es, daß diese Arten doch in der Außenwelt noch günstigere Daseinsbedingungen finden, sei es, daß die Infektionsgelegenheit relativ selten sich darbietet — das parasitäre Leben dieser Mikroben bildet doch nur eine Ausnahme gegenüber ihrer saprophytischen Existenz; hierher gehören z. B. der Erreger des Weilschen infektiösen Ikterus, sowie gewisse Coliarten, die für gewöhnlich ein friedliches saprophytisches Dasein im Darmkanal fristen, unter Mitwirkung gewisser begünstigenden Umstände jedoch pathogen werden. — In beiden bisher besprochenen Fällen haben wir es offenbar mit einem relativ seltenen und gelegentlichen Exkurs aus der gewöhnlichen saprophytischen Wirkungssphäre dieser Bakterien zu tun. —

Nun aber gelangen wir zu den echt parasitischen Arten, und zwar zunächst zu den fakultativen Parasiten, für die sowohl parasitische Existenz im infizierten Organismus als auch saprophytisches Leben in der Außenwelt möglich ist (Typhus- und Cholerabacillen); endlich zu den obligaten Parasiten (Tuberkelbacillen, Influenzabacillen, Recurrens- und Syphilisspirochäten, Hundswuterreger), Arten, die sich dem parasitischen Leben so innig angepaßt haben, daß eine Rückkehr zur saprophytischen Existenz völlig ausgeschlossen ist und in der Außenwelt kein Wachstum mehr möglich ist und oft sogar rasche Vernichtung eintritt. — Wir gelangen also zu dem Schluß, daß die Existenz pathogener Arten phylogenetisch aufzufassen ist als das Resultat einer allmählichen Anpassung an die ursprünglich durchaus fremden Verhältnisse des Organismus, ein Anpassungsvorgang, dessen verschiedene Etappen noch jetzt vorhanden sind in Gestalt der soeben skizzierten verschiedenen Arten krankheitserregenden Wirkens, und von denen aus der Rückgang

zum saprophytischen Zustand und die Fähigkeit zum Leben in der Außenwelt immer schwieriger wird. — Um jedem Mißverständnis vorzubeugen, betonen wir ausdrücklich, daß dieser Entwicklungsvorgang und diese Anpassung durchaus nur in phylogenetischem, keineswegs in ontogenetischem Sinne verstanden werden dürfen; in letzterem Sinne behält jede Art konstant ihren (saprophytischen oder pathogenen) Charakter bei; erfahrungsgemäß findet eine autochthone Entstehung von Epidemien außerhalb der endemischen Gebiete, wo sich das Virus dauernd erhält, nicht statt. (Vgl. die Abschnitte Variabilität, Konstanz und Spezifität der Art!) —

Dem Plan dieses Handbuchs entsprechend, gelangen in diesem allgemeinen morphologisch-biologischen Teile nur solche Verhältnisse zur Besprechung, die sich auf krankheitserregende Bakterien (im weitesten Sinne) beziehen: in erster Linie also natürlich alle an pathogenen Bakterien beobachteten Tatsachen — ferner von den mit Saprophyten angestellten Forschungen nur diejenigen, die in differential-diagnostischer Beziehung zu pathogenen Arten wichtig sind, oder solche Tatsachen, die, wenn auch bisher nur an Saprophyten festgestellt, doch nach Analogie auch auf die pathogenen Arten bezogen werden müssen und zum Verständnis des Lebens und Wirkens der letzteren unbedingt erforderlich sind. — Gegenstände rein biologischen Interesses, ohne jede Beziehung zur Lehre von den pathogenen Arten müssen hier völlig außer Betracht bleiben, und muß für solche Fragen auf Flügges „Mikroorganismen“, 3. Aufl., Leipzig 1896, sowie auf die Bearbeitung dieses Werkes durch Kruse „Allgemeine Mikrobiologie. Die Lehre vom Stoff- und Kraftwechsel der Kleinwesen“, Leipzig (F. M. C. Vogel) 1910 verwiesen werden, wo der Versuch gemacht worden ist, eine vollständige Physiologie der Bakterienzelle zu liefern (ein Gebiet, welches, beiläufig bemerkt, auch für die Physiologie höherer Lebewesen reiche Anregung bietet). — Bezüglich alle Fragen, welche die technische und landwirtschaftliche Anwendung der Lehre von den Mikroorganismen betreffen, vgl. bei Lafar, „Handbuch der technischen Mykologie“, Bd. 1—4, Jena (G. Fischer).

Die Darlegung des Verhältnisses der pathogenen Bakterien zu den saprophytischen Arten hat bereits erkennen lassen, daß zwei Hauptbeziehungen im Leben der pathogenen Arten die ausschlaggebende Rolle spielen: das Verhältnis zum infizierten Organismus einerseits und zur Außenwelt andererseits. Beide Beziehungen können jedoch nur dann fruchtbar studiert werden, wenn vorerst die Eigenschaften der pathogenen Arten an und für sich, frei von jenen beiden Beziehungen zum infizierten Organismus und zur Außenwelt, bekannt sind. Daher wird, nach Absolvierung des morphologischen Kapitels, die Darstellung der allgemeinen biologischen Verhältnisse drei große Kreise umfassen:

I. Reine oder experimentelle Biologie (Leben in der künstlichen Kultur).
II. Biologische Verhältnisse der pathogenen Mikroorganismen zum infizierten Organismus (Pathogenität und Infektionswege).
III. Biologisches Verhalten der pathogenen Mikroorganismen in der Außenwelt.

B. Allgemeine Morphologie der pathogenen Bakterien.

1. Formen und morphologisches System.

I. **Größenverhältnisse.** Zu den größten Species unter den pathogenen Bakterien gehört der Bac. oedemat. malign., der bis 9 Mikromillimeter (μ = 0,001 mm) lang und etwas weniger als 1 μ dick ist; der Milzbrandbacillus ist zwar noch dicker, doch sind die Einzelindividuen viel kürzer (2 μ). Zu den kleinsten genau bekannten Bakterien gehört der Influenzabacillus mit ca. 0,5 μ Länge und 0,2 μ Dicke, der Bacillus des Maltafiebers (meist irrtümlicherweise als Micrococcus beschrieben) von den Dimensionen 0,4 × 0,3 μ, sowie der „Micrococcus der progressiven Abszeßbildung bei Kaninchen" (Koch), der nur etwa 0,15 μ im Durchmesser hält.

II. **Normale Grundformen und Wachstumsformen.** Zu der Zeit, als die bakteriologische Forschung noch in ihren Anfängen war und die noch wenig ausgebildeten Methoden Mißdeutungen, und speziell zufällige Verunreinigungen einer Kultur mit anderen Mikroben, nicht mit der gleichen Sicherheit verhüten konnten wie heutzutage, vertraten eine Reihe von Forschern, insbesondere Nägeli[2] und Zopf[3] die Ansicht, daß die Bakterien, wie in allen anderen Beziehungen, so auch in ihrer Form außerordentlich variabel seien, und daß das gleiche Bakterium bald in Form von Kugeln, bald als Stäbchen- oder Schraubenform auftreten kann. Demgegenüber betonte schon F. Cohn[4] die Konstanz der Form, sowohl des Einzelindividuums als der Bakterienverbände, und gründete hierauf sein morphologisches System der Bakterien, das auch heute noch giltig ist. Die Forschungen R. Kochs und seiner Schüler haben F. Cohns Ansicht vollauf bestätigt.

Es gibt hiernach drei Grundformen der Bakterien: Kugel, Stäbchen und Schraube (bezw. Schraubenteilstück). Diese drei Grundformen entsprechen drei morphologisch wohlcharakterisierten Gattungen: Coccus, Bacillus, Spirillum. Nach Kruses Vorgang empfiehlt es sich, die letzteren Ausdrücke in generischem Sinne zu gebrauchen, während die ersteren geometrischen Ausdrücke nur einen morphologischen Sinn haben.

Abgesehen von den unter abnormen Verhältnissen auftretenden Involutionsformen, sowie von der Sporenbildung (beides später zu besprechen), herrscht nun innerhalb jeder einzelnen Art, welcher der drei obigen Gattungen sie auch angehören möge, Konstanz der typischen Grundform; d. h. bei der Gattung „Coccus" entstehen aus Kugelformen immer wieder Kugeln — bei „Bacillus" aus Stäbchen immer wieder Stäbchen usw.; die, übrigens recht geringfügigen, Ausnahmen von dieser Regel sind nur scheinbar und berühren jedenfalls nie den Typus der Art, der stets unverkennbar bleibt. Hierher gehören die Teilungs- und Wachstumsformen; so nehmen viele Kokken (besonders die Pneumoniekokken) vor der Teilung eine längliche Form an, um dann in der Mitte, in der Richtung des kürzeren Durchmessers, wieder in zwei Kugeln zu zerfallen; — so zeigen manche Bakterienarten (Bac. proteus) unter ungünstigen Ernährungsbedingungen allmählichen Uebergang aus deutlichen zylindrischen Formen durch kürzere Stäbchen bis zu reinen Kugelformen;

in diesen Fällen hat das Wachstum (infolge Erschöpfung des Nährbodens usw.) eine Verlangsamung erfahren, während die Teilungsenergie ungeschwächt fortbestand: Uebertragung dieser Kugelformen auf neues Nährsubstrat läßt daher wieder typische Stäbchen hervorgehen. Diese Wachstums- und Teilungsvorgänge dokumentieren sich ohne weiteres als vorübergehende Zustände, nach denen stets Rückkehr zum ursprünglichen Typ stattfindet.

Wirkliche, gut beglaubigte Ausnahmen von diesem morphologischen Grundgesetz sind sehr selten (vgl. unten „pleomorphe Bakterien") und kommen unter den wohlcharakterisierten Arten der bekannten Infektionserreger überhaupt nicht vor; diese letztern lassen sich stets ohne Schwierigkeit in eine der drei genannten morphologischen Gattungen einreihen. Als Repräsentanten einer wahren Uebergangsgattung zwischen Kokken und Bacillen könnte man vielleicht die eiförmigen Bakterien (Bac. prodigiosus, Pestbacillus, Bakterien der hämorrhagischen Septikämie) bezeichnen, von denen z. B. der Bac. prodigiosus zwar unstreitig einzelne Bacillenformen in jeder Kultur bildet und solche ganz allgemein bei saurer Reaktion des Mediums zeigt, aber unter günstigsten Ernährungsbedingungen fast ausschließlich kurze eiförmige Elemente bildet, die den Kokken viel näher stehen als den Bacillen.

Unter den Kokken unterscheiden sich die verschiedenen Arten zunächst durch Größenverhältnisse; die Eiterkokken haben kaum 1 μ im Durchmesser, während die größten saprophytischen Kokken fast bis zur Größe kleiner Hefezellen heranreichen. Ferner bestehen charakteristische Unterschiede in der Form; dieselbe ist entweder vollkommen kugelig (isodiametrisch) (Staphylococc. pyogen.) oder elliptisch (manche Streptokokken) oder lanzettförmig (Pneumoniecoccus); andererseits kann auch die Längsachse elliptischer Kokken senkrecht auf der Wachstumsrichtung stehen, so bei manchen Streptokokken mit scheibenförmigen Gliedern und bei den semmel- oder nierenförmigen Gonokokken. Bei den sogleich zu besprechenden zusammengesetzten Formen des Tetragenus und der Sarcine erscheinen die dem gleichen Verband angehörigen Einzelindividuen an den Berührungsflächen abgeflacht und nehmen demnach die Gestalt von Kugelsektoren oder von an den Ecken abgerundeten Würfeln an.

Am wichtigsten für die Systematik sind die Gesetzmäßigkeiten in der Wachstums- und Teilungsrichtung und die daraus hervorgehenden regelmäßigen Gestalten der durch die Teilung geformten Bakterienverbände. Die Teilung erfolgt entweder immer nur in einer Richtung des Raumes, woraus kettenförmige Verbände entstehen (Streptokokken); oder in zwei aufeinander senkrechten Dimensionen, mit Bildung tafelförmiger Verbände (Tetragenus, Gonococcus), oder in drei Richtungen des Raumes mit würfelförmigen Paketen (Sarcine); oder endlich in 2·3 Dimensionen, aber ohne regelmäßige Anordnung der Teilindividuen (Staphylokokken). Auch bei letzteren sind kurze Ketten nachweisbar, wodurch sich ihre Verwandtschaft mit den Streptokokken dokumentiert (V. Babes[7]).

Bacillen. Betr. der Größenverhältnisse vgl. oben. Nach dem Verhältnis der Dicke zur Länge unterscheidet man plumpe und schlanke Stäbchen. Die geometrische Grundform des Zylinders wird am genauesten durch den Milzbrandbacillus repräsentiert; seine Pol-

flächen sind völlig eben, nicht, wie man früher glaubte, konkav (Kunstprodukt!). Dagegen sind bei vielen Bacillen die Polflächen nach außen abgerundet, konvex. Kommt hierzu noch, daß diese Abrundung der Enden sich auch auf die Seitenflächen fortsetzt und daß letztere nicht mehr völlig parallel bleiben, so resultiert hieraus eine eiförmige Gestalt; besonders exquisit oft am Pestbacillus zu beobachten, wo dann unter gewissen Umständen (Bouillonkultur) die Aehnlichkeit mit elliptischen Streptokokken eine vollständige wird. Bacillen mit zugespitzten Enden (spindelförmige Bacillen) spielen besonders in der Aetiologie gewisser Formen von Angina (Vincent) eine Rolle. Unregelmäßige Abweichungen vom Parallelismus der Seitenkonturen finden sich besonders bei Diphtheriebacillen, wodurch charakteristische Keulen-, Hantelnformen u. dgl. entstehen. — Die Achse der Bacillen ist beim Milzbrandbacillus, der offenbar ein relativ starres Gebilde darstellt, ganz gerade, bei anderen, besonders bei flexilen beweglichen Bacillen (Bac. oedemat. maligni = Vibrion septique) oft etwas gekrümmt.

Wachstum und Teilung erfolgt nur in einer durch die Längsachse bestimmten Richtung, auf welcher die Teilungsebenen senkrecht stehen. Längsspaltung eines Bacillus findet niemals statt; über echte Astbildungen vgl. unten. Die neugebildeten Stäbchen bleiben nach der Teilung entweder in kettenförmigen Verbänden zusammen, wobei oft die Abgrenzung der Einzelzellen untereinander undeutlich oder gar nicht erkennbar ist (Scheinfäden). Ein besonders charakteristisches Beispiel hierfür bietet der Milzbrandbacillus (vgl. speziellen Teil), von dem erst neuerdings erwiesen wurde, daß die im Blut infizierter Tiere gefundenen Stäbchen (bis 8 μ lang) in der Tat keine individuelle Einheit darstellen, sondern aus einzelnen kurzen Zellen, die von einer gemeinsamen Hülle umlagert sind, bestehen. Oder die Stäbchen lösen sich bald an ihren Enden und liegen frei, wobei aber doch ihre gegenseitige Lagerung oft etwas für die betr. Art sehr Charakteristisches bietet; parallel dicht aneinander gelagert, mit den Längsseiten fast wie verklebt aussehend, oder in palisadenförmiger Anordnung (Diphtherie) usw.

Spirillen zeigen gewaltige Größenunterschiede, angefangen von den großen Jauche- und Wasserspirillen (Zettnow [1]) bis zu den selbst bei 1000-facher Vergrößerung noch haarfein erscheinenden Spirillen im Kot (Bonhoff [5] u. a.). Je nachdem die Schraubenbakterien eine vollständige Schraube mit mehreren wohlausgebildeten Windungen oder nur einen Abschnitt einer Schraubenwindung darstellen, spricht man von Spirillen im engeren Sinne einerseits und Vibrionen andererseits. Auch diese letzteren sind nicht etwa (wie die landläufige Bezeichnung „Kommabacillus" anzudeuten schien) nur in einer Ebene gekrümmt, sondern echte Schraubenabschnitte. — Wachstum und Teilung sind wie bei den Bacillen durch den einachsigen Bau in einer Richtung bestimmt; Verbände sind wegen der starken Beweglichkeit der Spirillen seltener zu beobachten, existieren aber sowohl in Form langer Scheinfäden, als insbesondere beim Choleravibrio in Form zweier S-förmig zusammengelagerter Teilstücke. —

Zu den pleomorphen Bakterien sind zu rechnen die von Bonhoff [5] reingezüchteten feinsten Spirillen, die besonders oft in Cholerastühlen, aber auch in gewöhnlichem Darminhalt vorkommen, und auf Agarplatten in Form coliartiger dicker Kurzstäbchen auftreten; ferner das von Hashimoto [6] beschriebene Bacterium Fraenkelii (aus Milch ge-

züchtet), welches teils in Form eigenbeweglicher kleiner Stäbchen, teils in Gestalt unbeweglicher dicker Kokken und Sarcinen auftreten soll.

Literatur.

[1] Zettnow, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, 1897. — [2] Nägeli, Die nied. Pilze in ihren Bez. z. d. Infektionskrankh., München 1877. Untersuchungen üb. niedere Pilze, München und Leipzig 1882. — [3] Zopf, Zur Morphologie der Spaltpflanzen, Leipzig 1882. — [4] F. Cohn, Beiträge zur Biologie der Pflanzen, I, 2, 1875; II, 2, 1877. — [5] Bonhoff, Archiv f. Hyg., Bd. 26. — [6] Hashimoto, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, 1899. — [7] V. Babes, C. r. soc. biol., T. 65, Nr. 27, 1908.

III. **Verzweigte und kolbige Wuchsformen.** Neben dem allgemeinen, für sämtliche Bakterienarten typischen Wachstum durch Spaltung (Querteilung) kommen noch gewisse relativ seltenere Wuchsformen vor, nämlich die echten Verzweigungen und Bildung von Keulenformen, die erst in den letzten Jahren eingehend studiert und nunmehr schon bei einer ganzen Reihe von Arten nachgewiesen sind. Diese besonderen Wuchsformen haben deshalb ein bedeutendes Interesse, weil sie eine gewisse Verwandtschaft der betr. Bakterien zu höheren Pilzen beweisen.

Ganz regelmäßig treten diese beiden besonderen Wuchsformen bei den Streptothricheen auf (vgl. im speziellen Teil Actinomyces). Nach Mertens [48] und Loele [49] sind die Kolben des Actinomyces, analog den Kapseln bei Bakterien, als Schutzorgan gegenüber den Abwehrkräften des Organismus aufzufassen. Unter den Bakterien sind dieselben zuerst am Tuberkelbacillus beobachtet und hier auch am genauesten studiert. In Reinkulturen desselben und im tuberkulösen Sputum sind sie von Fischel [1], E. Klein [2], Coppen Jones [3], Hayo Bruns [4], Dixon [5], Semmer [6], Craig [7] konstatiert. Stärkerer NaCl-Gehalt des Nährbodens scheint das Auftreten dieser verzweigten Formen zu begünstigen (Loeb [50], Péju & Rajat [53]). Im Gewebe hatten zwar schon A. Petrone [8] und Metschnikoff [9] ähnliche Befunde gesehen; aber erst Babes & Levaditi [10], sowie fast gleichzeitig Friedrich [11] gelang es, diese Formen mit großer Regelmäßigkeit experimentell zu erzeugen, teils durch subdurale, teils durch intraarterielle Injektion (Näheres im speziellen Teil „Tuberkelbacillus“). Lubarsch [12] und Schulze [13] fanden, gelegentlich der Erforschung der Bedingungen zum Zustandekommen dieser Formen, daß dieselben besonders dann sich zeigen, wenn zahlreiche Bacillen auf beschränktem Raum wuchern, und zwar besonders auf dem Höhepunkt der Vegetation; sie fassen daher diese Formen als abortive Wuchsformen auf. Diese Lösung vereinigt in glücklicher Weise zwei bisher einander entgegengesetzte Ansichten; während nämlich diese Formen nach den Angaben früherer Forscher lediglich als Degenerationsformen aufgefaßt wurden, sah sich Friedrich durch seine Beobachtungen vielmehr zu dem Schlusse genötigt, dieselben als Ausdruck einer ganz besonderen Wachstumsenergie auf dem Höhepunkt der Entwickelung zu betrachten. Daß es sich nicht um eine reine Degeneration, sondern um wirkliche Wuchsformen handelt, geht schon daraus hervor, daß diese Formen unter besonders ungünstigen Bedingungen (wo überhaupt kein Wachstum mehr möglich ist und am ehesten Degeneration zu erwarten wäre) überhaupt nicht auftreten, so bei Uebertragung von Bacillen der menschlichen Tuberkulose in den Froschkörper; auch treten sie Injektion vorher abgetöteter Tuberkelbacillen in die Kaninchenniere keinerlei solcher abnormen Formen auf, womit be-

wiesen ist, daß die Kolbenbildungen nicht lediglich auf passivem Wege, etwa durch Quellung der Membran des Bacillus, entstehen. Die sog. Strahlenpilzformen der Tuberkelbacillen entstehen vielmehr in ihrer ganzen Ueppigkeit nur dann, wenn relativ günstige Ernährungsbedingungen geboten werden; daher treten sie im Kaninchenkörper am schönsten beim Bacillus der Säugetiertuberkulose, weniger gut schon beim Bacillus der Vogeltuberkulose auf, ganz kümmerlich bei den durch den Aufenthalt im Körper des Kaltblüters (Frosch, Blindschleiche) dauernd modifizierten Tuberkelbacillen, entsprechend der größeren oder geringeren Anpassung dieser verschiedenen Tuberkelbacillen-Rassen an den Säugetierkörper. Umgekehrt zeigen gerade diese letzteren Rassen, die „modifizierten Tuberkelbacillen" in der künstlichen Kultur viel reichlichere Strahlenpilzformen als der echte ursprüngliche Tuberkelbacillus, weil sie eben viel besser als der letztere an die saprophytische Existenz angepaßt sind (Lubarsch [12]). — Beim Bacillus der Vogeltuberkulose waren übrigens schon früher verzweigte und kolbige Formen von Hayo Bruns [4] und Maffucci [14] nachgewiesen worden. — In Kulturen des dem Tuberkelbacillus so nahestehenden Leprabacillus sind sie von Babes [15], Levy [16], Czaplewski [17] und Kedrowski [18] beschrieben. —

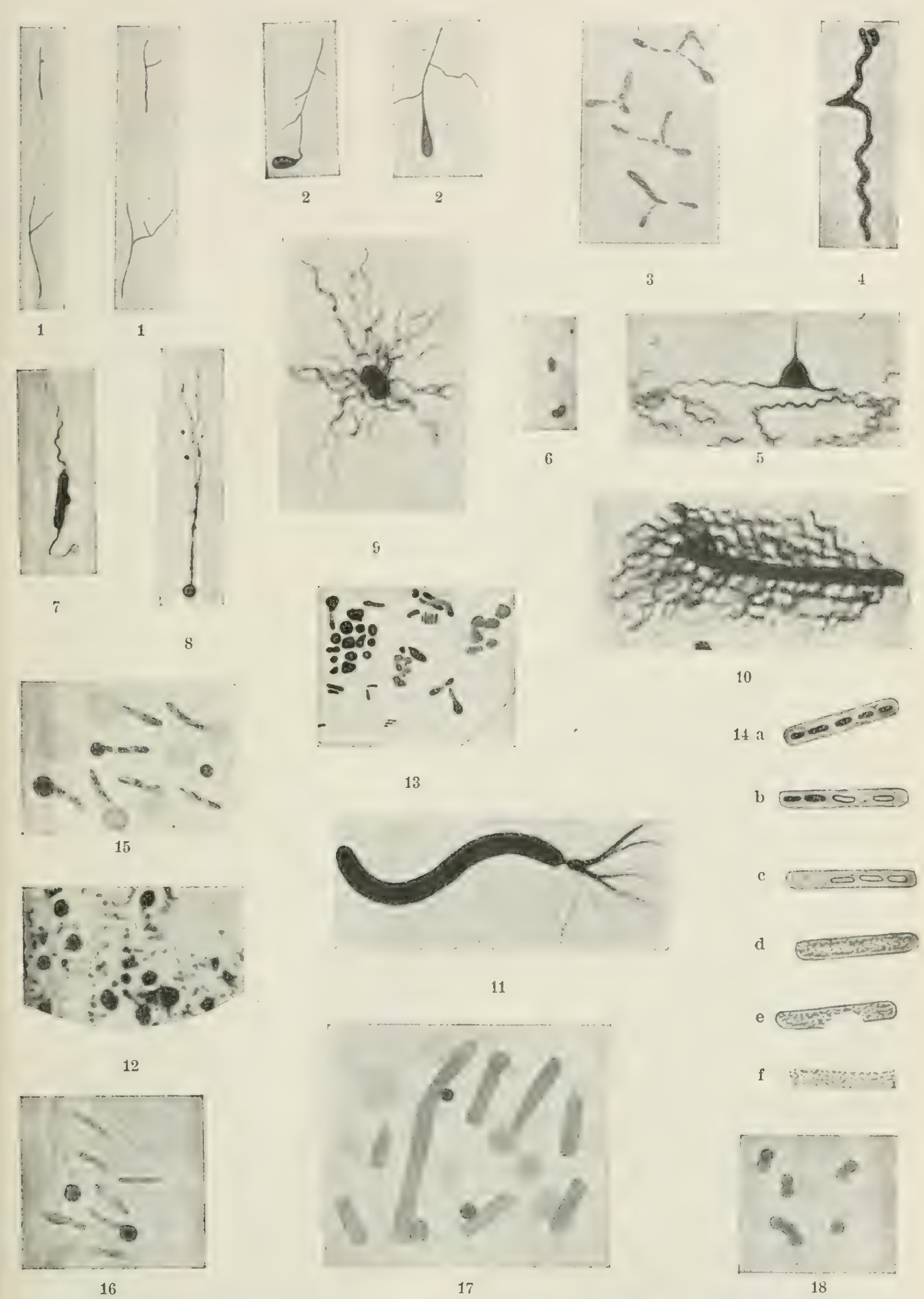
Vom Diphtheriebacillus waren ähnliche Befunde schon seit längerer Zeit durch A. Neisser [19] und Babes [20] bekannt, jedoch nur als seltener Befund, den man im Sinne von Involutionsformen deuten zu müssen glaubte. Später konnte C. Fränkel [21] diese Formen bei sehr vielen Diphtheriekulturen nachweisen, mit besonderer Regelmäßigkeit bei Züchtung auf Eiweiß; ähnliche Resultate sahen Abbott & Goldesleave [22] auf Eiernährböden. Schütz [23] beobachtete diese außergewöhnlichen Formen sehr schön auf Glyzerinagarkulturen, Meyerhof [24] besonders auf alkalinisierten Kartoffeln; Hill [25] konnte sie sehr oft in Kulturen auf Löfflerschem Blutserum nachweisen, während nach anderen Autoren gerade auf diesem optimalen Nährboden die Tendenz zur Bildung solcher Formen besonders gering sein sollte. Aus diesen verschiedenen Beobachtungen geht schon hervor, daß die Neigung zum Auftreten verzweigter und kolbiger Formen bei verschiedenen Stämmen von Diphtheriebacillen und unter verschiedenen Ernährungsbedingungen eine sehr verschiedene ist. Im Tierkörper treten diese Formen nicht auf, doch konnten sie in diphtherischen Pseudomembranen von Bernheim und Folger [26] nachgewiesen werden. Offenbar stellen diese Formen auch beim Diphtheriebacillus keine Degenerationserscheinung, sondern besondere Wuchsformen dar; denn einerseits sind dieselben von Berestnew [27] und Hill [25] an sehr virulenten, in allen übrigen Merkmalen durchaus normalen Kulturen, und zwar sogleich nach Ueberimpfung aus dem infizierten Organismus auf künstliches Nährsubstrat, konstatiert worden; zweitens beschreiben Spirig [28] und Cache [29] (unter Uschinskys Leitung) Diphtheriekulturen, die eine vollständige Mycelentwicklung aufwiesen und in denen die Vermehrung durch echte Verzweigungen geradezu zur Norm geworden war; Cache konnte durch Rückübertragung aus der mineralischen Nährlösung in Bouillon den ursprünglichen Typus des gewöhnlichen Diphtheriebacillus wieder herstellen. Mehrfach (Spirig, Hill, Cache) sind Eilnagerungen von rundlichen oder ovalen Körperchen in den Fäden beschrieben, die wahrscheinlich zu den seitlichen Verzweigungen und zur Bildung neuer Bacillen in Beziehung stehen. Kolbige Bildungen bis 23 μ Länge (Riesenwuchs!) wurde bei einer Diphtheriekultur von Meyerhof [24] konstatiert.

Beim Rotzbacillus wurden in Kulturen verzweigte und kolbige Formen von Marx [30], Galli-Valerio [31], Levy [32] und Conradi [33] nachgewiesen, von letzterem Autor mit solcher Regelmäßigkeit und in so üppiger Wachstumsenergie (schon am 2. Tage der Kultur), daß der Gedanke an Involutionsformen durchaus abgewiesen werden muß; Conradi beobachtete auch im hängenden Tropfen direkt den Ursprung dieser verzweigten Formen aus echten Knospungen. Ferner gelang es G. Mayer [34], diese Formen auch im tierischen Gewebe zu beobachten; bei perakuten Rotzerkrankungen zeigte der Rotzbacillus alle morphologische Charakteristika einer echten Stroptothrix.

Außerdem sind verzweigte Formen beobachtet beim Pestbacillus durch Kolle [34a], durch Galli-Valerio & Skschivan [35], sowie von Kodama [35a] ganz regelmäßig bei Züchtung auf geronnenem Hühnereiweiß, beim Pyocyaneus durch Heim [36], beim Influenzabacillus durch Grassberger [37], beim Bact. coli und typhusähnlichen Bacillen durch Moeller [38] und Winkler [39], beim Typhusbacillus durch Almquist [39a] und Loeb [50] (insbesondere auf Nährböden mit 2—4 Proz. NaCl), beim Bac. tetani durch Vincenzi [40], bei Strepto- und Pneumokokken durch Babes [20] und Stolz [41], bei großen Spirillen durch Kutscher [42] und Zettnow [43], bei Spirillum rubrum durch Reichenbach [44] (wobei zuweilen ganz sonderbare, multipolaren Ganglienzellen ähnliche Gebilde auftraten). Auch bei Streptokokken ist ein Analogon der Zweigbildung, in Form einer dichotomischen Verästelung, nachgewiesen (Vincent [51]), wobei die Astbildung stets von einem besonders großen Coccus ausging.

Nach dem gegenwärtig vorliegenden sehr bedeutenden Material kann man diese sonderbaren verzweigten und kolbigen Formen nicht einfach mit der Bezeichnung als abnorme regressive Bildungen abtun, wie dies wohl noch vor einigen Jahren der Fall war, wo die seltener beobachteten Fälle mehr Kuriositäten darstellten. — Wir haben es vielmehr mit einer noch normalen, wenn auch relativ seltenen, außergewöhnlichen Wachstumsform zu tun, die offenbar nur unter gewissen, noch nicht allgemein gekannten Bedingungen hervortritt, während unter optimalen Bedingungen und zumal im Tierkörper, der zu ungleich schnellerer Vermehrung führende gewöhnliche Modus der Teilung durch Querspaltung fast ausschließlich eingeschlagen wird. A. Meyer [45] glaubt die Zweigbildung bei Bakterien als einen Atavismus ansehen zu müssen und findet, daß sie besonders in der Jugendform der Species leicht vorkommt. Lepeschkin [52] konnte sogar direkt durch mikroskopische Beobachtung feststellen, daß der verzweigte Faden weiter auswächst und schließlich aufs neue in einzelne Bacillen zerfällt. Auch ergab sich, daß die Verzweigung unter den Abkömmlingen einer verzweigten Zelle sehr viel häufiger auftritt als unter der Nachkommenschaft einer unverzweigten Zelle; es handelt sich also um eine vererbbare Variation. Ob es übrigens berechtigt und nicht mindestens verfrüht ist, auf diese Merkmale hin, gewisse bisher als Bacillen bezeichnete pathogene Mikroben (so insbesondere den Tuberkel-, Diphtherie- und Rotzbacillus) ganz aus der Klasse der Bakterien zu streichen und ihre Einreihung unter die Hyphomyceten zu verlangen (wie dies z. B. von Lehmann & Neumann [46], Conradi [33] u. a. geschieht), muß doch fraglich erscheinen. Solchen Bestrebungen gegenüber muß immer wieder hervorgehoben werden, daß auch bei den genannten Klassen die verzweigte und kolbige

Echte Verzweigungen. — Geißeln. — Involutionsformen. Plasmolyse und Plasmoptyse.



1. Echte Verzweigungen des Rotzbacillus. — 2. dito mit Kolben (***Conradi***). — 3. Echte Verzweigungen des Diphtheriebacillus (***Kurth***). — 4 und 5. Echte Verzweigungen von Spirillen (***Reichenbach***); bei Nr. 4 an der Verzweigungsstelle ganglienzellähnliche Bildung. — 6. ***Monotriche:*** Choleravibrio (***Hinterberger***). — 7. ***Amphitriche*** (Bac. flagellotort.). — 8—10. ***Peritriche:*** 8. Micrococc. agilis. 9. Typhusbacillus. 10. Proteus vulgaris. — 11. ***Lophotriche*** (großes Spirillum). [7—11 nach ***Zettnow.***] — 12. ***Involutionsformen*** des Pestbacillus auf Salzagar (***Matzuschita***). — 13. Involutionsformen des Diphtheriebacillus in alter Kultur (***Madsen***). — 14 b—f. Involutionsformen des Milzbrandbac. in faulendem Blut; a) normaler Bac. mit Kapsel (***Berndt***). — 15. Plasmolyse und Plasmoptyse beim Choleravibrio. — 16. Plasmoptyse beim Choleravibrio. — 17. beim Milzbrandbacillus. — 18. beim Staphylococc. pyogen. aur. (15—18 nach ***A. Fischer.***)

Wuchsform entschieden nicht die Regel, sondern die Ausnahme bildet, wie bei anderen Bakterien auch, — wenn auch diese außergewöhnlichen Formen bei gewissen Arten häufiger zur Beobachtung gelangen als bei anderen. —

Anhangsweise mögen hier noch zwei Vorgänge besprochen werden, die mit den echten Verzweigungen eine gewisse Aehnlichkeit haben und nicht mit ihnen verwechselt werden dürfen. Da ist zunächst die Auskeimung von, noch in der Mutterzelle liegenden, Sporen, wie sie zwar bei pathogenen Bakterien bisher nie beobachtet wurde, aber sehr wohl beim saprophytischen Spirillum endoparagogicum (Sorokin[17]) vorkommt. In dieser Weise suchte A. Neisser[49] ursprünglich die Verzweigungen beim Diphtheriebacillus zu erklären, indem er die Keulenformen als sporentragende Gonidien auffaßte — eine Annahme, die angesichts des Mangels jeder Widerstandskraft, die sonst Sporengebilde charakterisiert, fallen gelassen werden muß. Ferner ist hier der Pseudoramifikation zu gedenken, einer Erscheinung, die z. B. bei gewissen Proteusarten beobachtet wird und dadurch zustande kommt, daß bei fadenbildenden Bacillen an einer Stelle eine Trennung des Scheinfadens eintritt, worauf die nunmehr frei gewordenen Enden sich aneinander vorbeischieben und jedes Teilstück für sich neu auswächst; die so entstehenden Bilder können sehr den echten Verzweigungen ähneln und leicht zu Täuschungen Veranlassung geben.

Literatur.

[1] Fischel, Fortschr. d. Medizin, **1892**, 22. Morpholog. u. Biologie d. Tb., Wien **1893**. — [2] C. Klein, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 7, 25, **1890**; Bd. 12, 25, **1892**. — [3] Coppen Jones, ebd., Bd. 17, 11, **1895**. — [4] H. Bruns, ebd., I. Abt., Bd. 17, 83, **1895**. — [5] Dixon, ref. ebd., Bd. 15, 13, **1894**. — [6] Semmer, Dtsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 21, Nr. 3/4. — [7] Craig, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 463. — [8] A. Petrone, zitiert noch [13]. — [9] Metschnikoff, Virchows Arch., Bd. 113, 63. — [10] Babes & Levaditi, Arch. de méd. expérim. et d'anat. path., **1897**, Nr. 6. — [11] Friedrich, Dtsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 41. — [12] Lubarsch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, 186, **1899**. — [13] Schulze, ebd., Bd. 31, 153, **1899**. — [14] Maffucci, ebd., Bd. 11. — [15] Babes, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 44, **1899**. — [16] Levy, Arch. f. Hyg., Bd. 30, 168, **1897**. — [17] Czaplewzky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 100, **1898**. — [18] Kedrowski, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 37, 52, **1901**. — [19] A. Neisser, ebd., Bd. 4, 2. — [20] Babes, ebd., Bd. 5, 1; Bd. 20, 3, **1895**. — [21] C. Fränkel, Hyg. Rundschau, **1895**, Nr. 8. — [22] Abbott & Goldesleave, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 35, 273, **1903**. — [23] Schütz, Berl. klin. Wochenschr., **1898**. — [24] Meyerhof, Arch. f. Hyg., Bd. 33, 1, **1898**. — [25] Hill, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, 216. — [26] Bernheim u. Folger, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, 1, **1896**. — [27] Berestnew, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 260. — [28] Spirig, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 540, **1899**. — [29] Cache, ebd., Bd. 29, 975, **1901**. — [30] Marx, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 274, **1899**. — [31] Galli-Valerio, ebd., Bd. 26, 177, **1899**. — [32] Levy, ebd., Bd. 26, 1, **1899**. — [33] Conradi, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 33, 161, **1900**. — [34] G. Mayer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 679, **1900**. — [34a] Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, 319, **1901**. — [35] Galli-Valerio & Skschivan, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 842, **1900**. — [35a] Kodama, ref. ebd., Bd. 42, 120, **1909**. — [36] L. Heim, Lehrb. d. Bakt., Stuttgart **1898**, 335. — [37] Grassberger, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 361, **1898**. — [38] Moeller, ebd., Bd. 25, 269, **1899**. — [39] Winkler, ebd., II. Abt., Bd. 5, 569 u. 617, **1898**. — [39a] Almquist, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 283. — [40] Vincenzi, Riforma medica, **1893**, Nr. 35. — [41] Stolz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 337, **1898**. — [42] Kutscher, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 49, **1895**. — [43] Zettnow, ebd., Bd. 24, 86, **1897**. — [44] Reichenbach, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 553, **1901**. — [45] A. Meyer, ebd., I. Abt., Bd. 30, 49, **1901**. — [46] Lehmann & Neumann, Atlas u. Grundriß d. Bakt., **1896**. — [47] Sorokin, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, 16,

1887. — [48] MERTENS, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42 (Lit.!). — [49] LOELE, ebd., Bd. 60, 1908. — [50] LOEB, Journ. of exper. research., Vol. 8, Nr. 2. — [51] VINCENT, Ann. de méd. expér., T. 14, 521, 1902. — [52] LEPESCHKIN, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 13, Nr. 22—24, 1904. — [53] PÉJU & RAJAT, Compt. rend. soc. biol., Paris, 14. déc. 1907.

IV. **Unregelmäßige Wuchsformen, Involutions- und Degenerationsformen.** Während unter normalen Wachstums- und Ernährungsbedingungen die Konstanz der Form innerhalb jeder Art streng gewahrt bleibt, treten unter abnormen, oder gar direkt ungünstigen Bedingungen, besonders in alten Kulturen, unregelmäßige Bildungen auf, die aber in ihrer biologischen Bedeutung von ganz verschiedener Wertigkeit sein können. Früher wurden alle diese abnormen Bildungen meist unter dem Titel „Involutionsformen" zusammengeworfen und unterschiedslos als degenerativer Natur angesehen. Dem ist nun aber keineswegs so; einige von diesen Formen können auf der Höhe der Entwickelung und ohne jede Einbuße vitaler Energie entstehen; es handelt sich hier offenbar, ähnlich wie bei den im letzten Kapitel behandelten verzweigten und kolbigen Bildungen, um einen zwar außerhalb des gewohnten regelmäßigen Formenkreises verlaufenden aber, aber dennoch keineswegs degenerativen Vorgang. MAASSEN [1] schlägt für diese durch abnorme morphologische Reize erzeugten Produkte die Bezeichnung „teratologische Wuchsformen" vor, PÉJU & RAJAT [2] sprechen von „Polymorphose" (wohl zu unterscheiden von dem früher, S. 39, genannten Polymorphismus). Hierher gehören insbesondere die eigentümlichen aufgeblähten, kugeligen oder hefezellenartigen Bildungen, wie sie insbesondere beim Pestbacillus (HANKIN & LEUMANN [3], T. MATZUSCHITA [4]), in geringerem Grade aber auch bei vielen anderen Bakterien auf Nährmedien mit abnorm hohem Salzgehalt ($2^1/_2$—3 Proz. NaCl) vorkommen (MAASSEN, ROSENFELD [5], HAMMERL [6]). Aehnliche Formen sah WILSON [7] auch auf harnstoffhaltigem Substrat, sowie ALMQUIST [8] (bei Cholera- und Typhusbacillen) in gedüngter Erde zustande kommen; letzterer Autor glaubte in diesen Wuchsformen den Ausdruck eines Fruktifikationsprozesses („Konidien") zu sehen; doch ist diese Deutung mindestens ganz unbewiesen und schon deshalb unwahrscheinlich, weil die fraglichen Gebilde nach Gestalt und Größe ganz und gar variabel sind, während man bei einer Fruchtbildung doch einen streng eingehaltenen morphologischen Typus erwarten sollte (HAMMERL [5]). — Die Wirkung der Salze beim Zustandekommen dieser anormalen Wuchsformen setzt sich nach MAASSEN [1] aus mehreren Faktoren zusammen: osmotische Wirkung einerseits und spezifischer chemischer Wachstumsreiz auf der andern Seite. In dieser Beziehung ist bemerkenswert, daß bestimmte Salze in elektiver Weise auf verschiedene Bakterienspecies einwirken, z. B. $MgCl_2$ und NaCl auf Pestbacillen, $CaCl_2$ auf Dysenteriebacillen (HATA [18]), sowie daß eine gewisse antagonistische Wirkung zwischen zweiwertigen und einwertigen Salzen besteht (EISLER [19]). — Eine sehr eigentümliche Wuchsform, die wohl eine zweckmäßige Anpassung an abnorme Lebensbedingungen darstellt, beobachteten HINTERBERGER & REITMANN [9] bei Wachstum des Milzbrandbacillus und des Pyocyaneus auf konzentrierten trockenen Agar; zwischen vereinzelten Häufchen normaler Bakterien war ein spinngewebeartiges Netz feinster, mycelartig miteinander verflochtenen Fäden ausgespannt, vielleicht zwecks Heranziehung der Nährstoffe aus größerem Umkreis unter Verhältnissen,

wo Eigenbewegung unmöglich und selbst die Diffusion der Nährstoffe sehr erschwert war. —

Gegenüber den bisher besprochenen „teratologischen Wuchsformen" sind die echten Degenerationsformen dadurch ausgezeichnet, daß sie die Merkmale einer verminderten Wachstumsenergie und verringerten Widerstandsfähigkeit an sich tragen. So entstehen degenerative Formen durch verminderte Teilungsenergie bei ungeschwächt fortbestehendem (oder doch minder geschädigtem) Wachstum; hieraus resultieren z. B. bei Pneumokokken auf künstlichem Nährsubstrat längere, unregelmäßig geformte stäbchenartige Gebilde (Kruse & Pansini [10]): hierher gehören auch die langen, gewundenen Scheinfäden in alten Milzbrandkulturen (ähnlich auch von Wasserzug [11] beim Pyocyaneus in borsäurehaltigen Nährböden beobachtet). Umgekehrt kann bei erhaltener Teilungsenergie das Wachstum behindert sein; das führt dann zur Bildung unregelmäßiger kokkenähnlicher Gebilde. Ein noch weitgehenderer Grad von Degeneration zeigt sich im völligen Zerfall des Bakterienleibes in unregelmäßig körnchenartige Teilstücke: dieses von Kruse als „Fragmentation" bezeichnete Vorgang zeigt sich besonders bei alten Kulturen ausgeprägt (Bliesener [12], Schultz [13]): auch die zuerst von Spengler [14] beschriebenen sog. „Tuberkelbacillensplitter", sowie die von Much [17] beschriebene „granuläre, nach Ziehl nicht darstellbare" Form der Tuberkelbacillen gehören hierher. Aus diesen morphologisch gar nicht wiederzuerkennenden Resten des Bakterienleibes können doch unter günstigen Bedingungen aufs neue wieder normale Individuen hervorgehen.

Von besonderem Interesse sind die Degenerations- und Zerfallsprodukte pathogener Bacillen im infizierten Organismus. Sehr sonderbare Formen (aufgequollene Klümpchen ohne regelmäßige Begrenzung, Ringformen etc.) nehmen die Pestbacillen im Bubonensaft, und ganz besonders im Rattenkörper an, so daß fast gar keine Aehnlichkeit mehr mit dem normalen Bacillus besteht und Schwierigkeiten für die Erkennung vereinzelter Formen entstehen können. Bei vielen Bakterien findet eine deutliche Differenzierung beim Zerfall im tierischen Organismus statt, wie z. B. Radziewski [15] für Cholerabacillen, Pyocyaneus, Typhusbacillus und Pneumokokken festgestellt hat; bei letzteren verschwinden die Kokken selbst schneller als die Kapseln, so daß als Uebergangsformen leere Kapseln und solche mit minimalen Kokkenresten im Innern massenhaft auftreten: einen ähnlichen Zerfall von innen nach außen konstatierte auch Berndt [16] für Milzbrandbacillen in faulendem Rinderblut. Nach Radziewski zeigen nur lebende Mikroben diesen differenzierten Zerfall, während solche, die vorher mittelst Chloroform abgetötet waren, im Tierkörper einer einfachen gleichmäßigen Auflösung anheimfallen. — Ueber die Pfeiffersche Reaktion vgl. im speziellen Teil beim Cholerabacillus. —

Aus der morphologischen Betrachtung läßt sich kein sicherer Schluß auf die Lebensfähigkeit eines in Degeneration begriffenen Bakteriums ziehen: einerseits können völlig normal erscheinende Bakterien (z. B. nach Abtötung mit Chloroform) definitiv abgestorben sein, andererseits können Gebilde, die mit dem betreffenden Bakterium gar keine Aehnlichkeit haben (in Körnchen zerfallene Choleravibrionen bei Pfeiffers Reaktion — Degenerationsformen des Pestbacillus im

infizierten Körper) noch völlig lebensfähig sein und sich bei Uebertragung auf frisches günstiges Nährsubstrat regenerieren.

Literatur.

[1] Maassen, Arb. Kais. Ges.-Amt. Bd. 21, 385, **1904**. — [2] Péju & Rajat, C. r. soc. biol. Paris, **1906**, Nr. 17 und Dez. **1907**. — [3] Hankin & Leumann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, 438, **1897**. — [4] T. Matzuschita, Ztschr. f. Hyg., Bd. 35, 495, **1900**. — [5] Rosenfeld, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, Nr. 17. — [6] Hammerl, ebd. I. Abt., Orig., Bd. 41, Nr. 6—9. — [7] Wilson, Journ. of pathol. and bact. Vol. 11, 394, **1906**. — [8] Almquist, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 37, Nr. 1, **1904**. Ztschr. f. Hyg., Bd. 52, 189, **1906**. — [9] Hinterberger & Reitmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 37, 169, **1904**. — [10] Kruse & Pansini, Ztschr. f. Hyg., Bd. 11, 283. — [11] Wasserzug, Ann. Inst. Pasteur, **1888**. — [12] Bliesener, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 32, 71, **1899**. — [13] Schultz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, Nr. 5, **1901**. — [13] Spengler, Wien. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 14. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 49, 541, **1905**. — [15] Radziewski, ebd., Bd. 34, 442, **1900**; Bd. 37, 13, **1901**. — [16] Berndt, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 648, **1900**. — [17] Much, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 8, Nr. 3/4, **1907**. — [18] Hata, Centralbl. f. Bakt., Orig., I. Abt., Bd. 46, Nr. 4, **1908**. — [19] Eisler, ebd., Orig., Bd. 51, 546, **1909**.

V. **Dauerformen.** Bei allen Bakterien kann man beobachten, daß die Angehörigen der gleichen Art, ja selbst der gleichen Kultur oder Kolonie, gegenüber schädigenden äußeren Einflüssen eine sehr ungleiche Widerstandskraft bekunden. Während unter dem Einfluß des Alters, der Erschöpfung oder plötzlicher Veränderung des Nährbodens, unter schädlichen Einwirkungen physikalischer oder chemischer Faktoren, ein großer Teil der die Kolonie zusammensetzenden Bakterienindividuen abstirbt, erweist sich eine gewisse Anzahl derselben widerstandsfähig und vermag sich oft selbst ganz ungewohnten Verhältnissen völlig anzupassen und aufs neue zu wuchern oder doch unter sehr ungünstigen Bedingungen lange Zeit lebensfähig zu bleiben.

Es findet eine natürliche Auslese der widerstandsfähigsten Zellen statt; worauf die größere Resistenz der begünstigtsten Individuen beruht, ist oft nicht zu sagen; meist sind es die jüngsten Elemente, welche sich durch die größte Lebensenergie und Widerstandsfähigkeit auszeichnen.

Nach Kruses [1] Vorgang kann man diese widerstandsfähigeren Elemente als „Ausnahmezellen“ bezeichnen. Aeußerlich gleichen diese „Ausnahmezellen“ vollständig den übrigen Mitgliedern der Kultur; auch können sie, wie diese letzteren, besonders in alten Kulturen, Involutionsformen bilden (vgl. oben S. 45 f.); so kann es sich dann ereignen, daß bei Abimpfung von einer Kultur, die mikroskopisch gar keine typischen morphologischen Elemente, sondern nur Involutionsformen (Körner, Kugeln etc.) enthält, doch aus diesen letzteren wieder normale typische Individuen hervorgehen. Diese Verhältnisse haben früher zu der Annahme besonderer „Arthrosporen“ geführt, wobei man sich letzere, im Gegensatz zu der sogleich zu besprechenden endogenen Sporenbildung, aus einzelnen besonders bevorzugten Gliedern eines Bakterienverbandes hervorgegangen dachte. Diese Bezeichnung hat aber gar keine Berechtigung, weil einerseits eine morphologische Charakteristik dieser „Ausnahmezellen“ völlig fehlt und andererseits ihre Widerstandsfähigkeit in keiner Weise mit derjenigen der echten endogenen Sporen verglichen werden kann. Am besten ist die Bezeichnung „Arthrosporen“ ganz aus der bakteriologischen Nomenklatur zu streichen; was man besonders bei Cholera- und Diphtheriekulturen als „Arthrosporen“ gedeutet hat, sind nichts anderes

als Involutionsformen, begabt mit einer gewissen, relativ höheren individuellen Widerstandsfähigkeit. —

Gegenüber diesen „Ausnahmezellen“, deren erhöhte Resistenz lediglich auf biologischem Wege, durch natürliche Sektion zustande kommt, gibt es nun aber bei gewissen Bakterienarten echte, morphologisch wohlcharakterisierte und von der gewöhnlichen Wuchsform des Bakteriums scharf unterschiedene Dauerformen, die endogenen Sporen. Die Sporenbildung ist nicht sehr verbreitet, und unter den pathogenen Mikroben kommt sie nur dem Milzbrandbacillus, sowie den pathogenen Anaërobiern (Bac. tetani, Bac. oedemat. malign., Rauschbrandbacillus), daneben gewissen toxisch wirksamen Bakterien (den peptonisierenden Milzbrandbacillen Flügges) zu. Unter den Saprophyten ist die Sporenbildung am meisten verbreitet bei den Bacillen, während sie bei Kokken und Spirillen nur äußerst selten vorkommt.

Die Spore ist morphologisch charakterisiert als ein kugeliges oder elliptisches Gebilde von sehr konzentrierter Leibessubstanz (wie sich aus dem starken Lichtbrechungsvermögen und der chemischen Beschaffenheit ergibt), von sehr bedeutender Widerstandsfähigkeit gegen Färbung und äußere schädigende Einwirkungen jeglicher Art und von ausnahmslos endogener Entstehung. Die Spore liegt daher zuerst stets innerhalb der Mutterzelle und wird erst später frei. Bei den einzelnen Arten ist das Verhältnis der Spore zur Mutterzelle, nach Dimension und Lage, konstant: entweder ist der Querdurchmesser der Spore kleiner oder ebenso groß wie derjenige der Mutterzelle (Milzbrandbacillus) — oder größer, wobei dann entweder die Spore in der Mitte des Stäbchens liegt und das letztere spindelförmig auftreibt (Clostridium butyricum), oder an einem Ende des Stäbchens, wobei nagel- oder trommelschlägerartige Gebilde entstehen (Tetanusbacillus).

Ueber die morphologischen Details bei der endogenen Sporenbildung und über die Beziehungen von Kern und Chromatin zur werdenden Spore vgl. unten im Kapitel: „Feinerer Bau der Bakterien“. Nach Freiwerden der Spore zerfällt die Mutterzelle gewöhnlich. Die reife Spore besteht aus einem Innenkörper („Sporenkern“, „Glanzkörper“) und der Sporenmembran. Nach der Nakanishischen[1] Färbungsmethode (vgl. unten) läßt sich im Innern der Spore (ganz wie in der vegetativen Zelle) ein kernähnliches Gebilde nachweisen, wenigstens stets in jungen und in keimenden Sporen; beim Heubacillus auch in ausgewachsenen ruhenden Sporen. — Das Sporenplasma ist homogen, vor der Auskeimung jedoch in (stärker färbbares) Ektoplasma und (blasseres) Endoplasma differenziert. Burchard[2] und Mühlschlegel[3] haben bei gewissen saprophytischen Bacillen eine doppelte Sporenmembran nachweisen können. Nakanishi[1] dasselbe auch für den Milzbrandbacillus, nicht aber für den Heu- und Tetanusbacillus; ein äußeres, derb-elastisches Ektosporium und ein inneres zartes Entosporium; das letzere wird bei der Auskeimung der Sporen wahrscheinlich zur Zellmembran des ausschlüpfenden Bacillus. An der äußeren Sporenmembran haften oft noch Ueberreste des Protoplasmas der Mutterzelle, sei es in Form regelmäßiger polarer Kappen (Milzbrandbacillus), sei es in Form unregelmäßiger Fetzen (Heubacillus). — Die Widerstandsfähigkeit der Spore gegenüber schä-

digenden äußeren Einwirkungen und gegenüber der Färbung, wird übrigens weit weniger von der Membran, als hauptsächlich von der höchst konzentrierten Beschaffenheit des Innenkörpers bedingt; nach MÜHLSCHLEGEL [3] und BUNGE [4] zeigen bereits die ersten Sporenanfänge, wo noch jede Spur von Membran fehlt, das gleiche färberische Verhalten wie die fertige Spore; desgleichen fanden BUNGE und A. MEYER [5], daß die Membran oft sogar Farbstoff aufnimmt bezw. sich mit Methylenblau leicht umfärbt, während das Sporeninnere sowohl gegen Färbung als Ent- und Umfärbung sich widerstandsfähig erweist; auf der anderen Seite erwies GRETHE [6], daß Sporen, die sich zur Keimung anschicken und bei denen der Innenkörper schon sichtlich modifiziert ist (seinen Glanz verloren hat), während die Sporenmembran noch wohl erhalten ist, ihre Widerstandsfähigkeit verloren haben und sich ganz wie vegetative Formen färben.

Die Art der Auskeimung der Sporen ist für jede Art in der Regel konstant und daher differential-diagnostisch verwertbar (BURCHARD); betreffend Degenerationserscheinungen in älteren Kulturen vgl. unten. Jedoch finden sich nach GRETHE selbst bei nahe verwandten Arten bedeutende Unterschiede; auch fand CASPARI [8] auch bei derselben Art zuweilen Variieren der Sporenkeimung. Beim Milzbrandbacillus erfolgt nach PRAZMOWSKI [7] die Auskeimung polar; die Spore verliert zunächst ihr starkes Lichtbrechungsvermögen und ihren Glanz; dann streckt sie sich in die Länge, bis endlich die Membran an einem Pol reißt und der Keimling als kurzes Stäbchen, an dessen hinterem Ende die geborstene Hülle haftet, heraustritt; der Keimling wächst sodann in die Länge und beginnt in bekannter Weise sich durch Querteilung zu vermehren; bei Bruttemperatur verläuft die Keimung in einer oder wenigen Stunden. — Der Heubacillus zeigt äquatoriale Sporenauskeimung; die Austrittspforte des Keimlings ist schon vorher, in Gestalt einer kleinen hügelförmigen Erhebung der Sporenmembran, wahrzunehmen (NAKANISHI [1]). Daneben gibt es nach BURCHARD [2] auch alle Uebergänge zwischen polarer und äquatorialer Auskeimung, sowie auch polare Auskeimung mit äquatorialer Zerreißung der Sporenmembran; ein Beispiel solcher Uebergänge ist nach NAKANISHI [1] auch der Tetanusbacillus.

In älteren Kulturen des Milzbrandbacillus fand NAKANISHI [1] regelmäßig eine besondere Form von Sporen, die mehr rundlich gestaltet sind und äquatorial auskeimen; die geringe Widerstandsfähigkeit dieser Sporen sowohl der Färbung als anderen schädigenden Einwirkungen gegenüber charakterisiert sie deutlich als degenerative Produkte.

In der Regel wird von jedem Bacillus nur eine Spore gebildet; die Bildung zweier Sporen in einem Bacillus ist bei gewissen Saprophyten, und auch da nur ausnahmsweise beobachtet (Literatur bei MÜHLSCHLEGEL, S. 99); beim Milzbrandbacillus gehört nach NAKANISHI [1]) das Vorhandensein zweier Sporen in einem Bacillus zu den größten Seltenheiten. Mehr als zwei Sporen in einem Stäbchen sind überhaupt noch nie beobachtet. Diese Tatsache, daß die endogene Sporenbildung bei den Bakterien nicht zur Vermehrung, sondern zur Erhaltung der Art dient, wird von KRUSE (FLÜGGES „Mikroorganismen“, 3. Aufl., Bd. 1, S. 59) als gewichtiges Argument gegen die landläufige Auffassung der endogenen Sporenbildung als Fruktifikationsvorgang ins Feld geführt. KRUSE stellt die endogene Sporenbildung der Bakterien vielmehr in Parallele zu der Bildung

von Dauercysten bei den Protozoen, wobei jedoch zu bemerken ist, daß bei letzterem Vorgang von der für die Sporulation der Bakterien so charakteristischen Konzentration der Leibessubstanz der Spore nichts zu merken ist.

Literatur.

[1] NAKANISHI, Münch. med. Wochenschr., **1900**, 680. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, Nr. 5/6, **1901**. — [2] BURCHARD, Arb. a. d. bakt. Inst. zu Karlsruhe, Bd. 2. — [3] MÜHLSCHLEGEL, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, Nr. 3/4 (Lit.), **1900**. — [4] BUNGE, Fortschr. d. Med., **1895**, Nr. 20/21. — [5] A. MEYER, „Flora", Erg.Bd. 84, Nr. 3. — [6] GRETHE, Fortschr. d. Med., **1897**. — [7] PRAZMOWSKI, Unters. über die Entwickelungsgesch. etc. einiger Bakt., **1880**, Leipzig.

2. Feinerer Bau der Bakterienzelle.

I. **Kerne und Kernäquivalente.** Die Frage, ob die Bakterien, wie die Zellen höherer Lebewesen, die bekannten beiden Hauptbestandteile der Zelle, Kern und Protoplasma, enthalten, ist von zahlreichen Forschern bearbeitet worden, ohne daß bisher eine Einigung erzielt wäre. Vielmehr stehen die Ansichten einzelner Autoren scheinbar ganz unvermittelt einander gegenüber, so daß es auf den ersten Blick fast unmöglich erscheint, in dieser Frage — die auch für die allgemeine Biologie von höchstem Interesse ist — zu einem abschließenden Urteil zu kommen. Die Schwierigkeiten sind aber doch nur scheinbar, und manchmal ist der Streit zwischen verschiedenen Meinungen kaum mehr als ein Streit um Worte, verursacht in erster Linie dadurch, daß man die Bedeutung der wissenschaftlichen Begriffe (insbesondere des „Kernes" selbst) genau so, wie sie an Zellen höherer Lebewesen gewonnen sind, auf die Erforschung der Bakterienzelle anzuwenden trachtete; die Verhältnisse liegen aber bei den Bakterien hier bei der Kernfrage, wie bei fast allen morphologischen und biologischen Merkmalen, prinzipiell anders als bei Zellen höherer Lebewesen, und zwar in zweifacher Weise verschieden: entsprechend der Stellung der Bakterien auf der untersten Stufe der Lebewesen (vgl. oben S. 34) ist erstens die Entwickelung der morphologischen Verhältnisse bei jeder einzelnen Art eine einfachere, primitivere als bei höheren Zellen, zweitens ist die Möglichkeit der Differenzierung nach ganz verschiedenen Richtungen eben wegen der Unkompliziertheit des Ausgangsmaterials bei verschiedenen Arten eine viel weitergehende.

Wir dürfen uns daher nicht wundern, bei den Bakterien hier wie überall (vergl. z. B. später die Ernährung und Atmung) von Fall zu Fall eine verschiedene Beschaffenheit zu finden, und zwar Charaktere, die sich ihrer Ursprünglichkeit wegen nicht ohne weiteres mit den Befunden bei höheren Zellen vergleichen lassen.

Tritt man an die Untersuchung der Kernverhältnisse der Bakterien mit der Frage heran, ob die Bakterienzelle regelmäßig, wie pflanzliche und tierische Zellen, einen wohlcharakterisierten, vom Plasma streng abgegrenzten Kern hat, dann kann die Antwort, je nach dem gewählten Untersuchungsmaterial, nach der Methodik und nach dem allgemein-biologischen Standpunkt des Autors, eine ganz verschiedene sein. Um zunächst die Extreme zu kennzeichnen, so vertreten einerseits FISCHER[1], MIGULA[2] und MASSART[3] die Ansicht von der K e r n l o s i g k e i t d e r B a k t e r i e n, indem sie sich auf das Fehlen einer

Differenzierung des Bakterienleibes in Kern und Plasma sowohl im ungefärbten Zustand als bei der gewöhnlichen Methode der Färbung mit basischen Anilinfarbstoffen basieren; andererseits vertritt Růžička[4], dem wir in den letzten Jahren eine ganze Reihe sorgfältiger Arbeiten über diese Frage verdanken, den zuerst von Zettnow[8a], (der dann später seine Theorie modifiziert hat) ausgesprochenen Gedanken, daß der ganze Bakterienleib, wie er sich bei der Färbung mit basischen Anilinfarbstoffen darstellt, als Analogon des Kernes höherer Zellen, kurz als „nackter Kern" aufzufassen sei. Ein schärferer Widerspruch scheint auf den ersten Blick hier kaum denkbar, und dennoch ist, wie übrigens Růžička selbst zugibt, die Möglichkeit einer einheitlichen Interpretation gegeben, indem er betont, daß alle Gebilde in der lebenden Zelle, ob niederer oder höherer Lebewesen, wenigstens potentiell aus Chromatin und Plastin gleichzeitig bestehen, wobei nach seiner Theorie vom Metabolismus des lebenden Plasmas bald das eine, bald das andere Element mehr hervortritt und das eine sich auch in das andere verwandeln kann. Man kann aber noch einen Schritt weiter gehen und nicht nur vom chemischen, sondern auch vom morphologischen Gesichtspunkt aus eine Interpretation aufstellen, die allen Tatsachen gerecht wird. Die Lösung des Rätsels liegt in der Theorie, daß bei den Bakterien — wieder als ein Ausdruck ihrer niedersten Stellung in der phylogenetischen Reihe — die Kernsubstanz vom Plasma zwar chemisch vollständig, morphologisch aber in der Mehrzahl der Fälle noch unvollständig differenziert ist, sondern meist in diffuser oder netzförmiger Verteilung im Plasma sich zeigt; gelegentlich können jedoch auch morphologisch schärfer differenzierte Kernäquivalente (Chromatinspiralen etc.) auftreten, die schließlich ausnahmsweise bei einigen Arten bis zur Entwickelung wohlcharakterisierter Kerne führen. Die Anschauung, daß bei den Bakterien die Kernsubstanz nur erst chemisch, nicht aber morphologisch als distinkter Kern entwickelt ist, findet sich schon bei Weigert[5] und Mitrophanow[6]; eine klare morphologische Vorstellung ließ sich damit aber erst verbinden, nachdem in erster Linie durch die Arbeiten Bütschlis[7], Zettnows[8b] und Schaudinns[9] der feinere Bau des Bakterienleibes festgestellt war.

Der durch die gewöhnlichen Färbungsmethoden darstellbare Bakterienleib enthält Kernsubstanz (Chromatin) in Mischung mit Protoplasma („Entoplasma"), während die nur durch besondere Präparationsmethode sichtbar werdende äußere Hülle aus einem modifizierten Protoplasma („Ektoplasma") besteht. Diese neue Zettnowsche Theorie stellt die befriedigendste Zusammenfassung und Deutung aller auf diesem Gebiete bekannten Tatsachen dar. Gestützt wird dieselbe zunächst durch Zettnows Beobachtungen an großen Spirillen, die um so wertvoller sind, als die Färbung in vivo vorgenommen wurde, bei völlig intakt erhaltener Lebensfähigkeit, oft sogar bei Erhaltung lebhafter Eigenbewegung, — und demnach Artefakte absolut ausgeschlossen sind. Es ergab sich das Vorhandensein eines mächtigen Zentralkörpers, bestehend aus einer hellen, schwach färbbaren Gerüstsubstanz von (dem zuerst von Bütschli[5] für das Protoplasma beschriebenen) wabigem Bau, in deren Maschen kugelige, den Farbstoff stark aufnehmende Massen (Chromatin, Kernsubstanz) liegen, oft in so großer Masse, daß dadurch die Gerüstsubstanz ganz verdeckt werden kann, und der ganze Zentralkörper als Kern imponiert; um-

geben ist der Zentralkörper von Ektoplasma, das sich besonders an den Polen stark anhäuft und von dem die Geißeln entspringen. Uebereinstimmende Ergebnisse für die pathogenen Bakterien fand Zettnow und bald darauf Feinberg[10] mittelst der Romanowskischen Färbungsmethode (vgl. Methodik), mit der übrigens schon Ziemann[11] vereinzelte positive Resultate erhalten hatte. Bei einer großen Anzahl von Bakterien (vgl. auch die positiven Befunde bei Kokken und Sarcinen nach Mencl[21c]) konnten diese Autoren in dem (bei den gewöhnlichen Färbmethoden sichtbar werdenden) Bakterienleib (Analogie zum „Zentralkörper" der großen Spirillen) zwei färberisch verschieden sich verhaltende Bestandteile nachweisen, einen rot gefärbten („Chromatin", Kernsubstanz) und einen blau gefärbten (Entoplasma); das Ektoplasma blieb bei der Romanowskischen, wie bei der gewöhnlichen Methode, farblos. Manche Bakterien (z. B. Vibrionen) schienen ganz aus Chromatin zu bestehen, was der Zettnowschen Theorie in ihrer ursprünglichen Fassung bezw. der Theorie Růžičkas entspräche: doch ist in diesen Fällen wahrscheinlich nur das Entoplasma in sehr geringer Quantität vorhanden und äußerst innig mit dem Chromatin gemischt, wie aus der nachweislich schaumigen Struktur des Chromatins hervorzugehen scheint und wie es auch in Analogie stehen würde zu anderen Bakterien mit etwas reichlicherem Entoplasma, z. B. dem Milzbrandbacillus, bei welchem die Hauptmasse des Stäbchens aus rotem Chromatin besteht und nur mit feinen Rissen und Sprüngen von blauer Farbe durchsetzt ist. Bei den meisten Bakterien überwiegt das Chromatin bedeutend; nur bei einigen Arten (Wurzelbacillus, Megatherium) trat das Chromatin dem blaugefärbten Plasma gegenüber zurück, aber auch da nur in jungen Kulturen, während mit Abnahme der Teilungsenergie und zumal kurz vor der Sporenbildung die Masse des Chromatins erheblich zunahm. Das blaugefärbte Plasma zeigte sich bei manchen Arten (Proteus) an den Polen zusammengedrängt (gleichfalls analog dem Verhalten der großen Spirillen).

An der Tatsache einer mehr oder minder diffusen oder alveolären oder netzförmigen Verteilung des Chromatins im Zelleib der Bakterien ist hiernach überhaupt nicht zu zweifeln; alle neueren Untersuchungen (Guilliermond[13a], Amato[14], Vay[34], Swellengrebel[15a], A. Meyer[33], Růžička[11] und sein Schüler Ambrož[12]) kommen prinzipiell zu demselben Resultate, und eine Meinungsverschiedenheit existiert überhaupt nur noch über die Interpretation dieser Befunde: während die meisten anderen Autoren im Sinne der hier vorgetragenen Theorie sich dahin aussprechen, daß das Chromatinnetz für sich allein einem diffusen Kern entspreche, halten Růžička und Ambrož daran fest, daß das ganze färbbare Gebilde des Bakterienleibes (also Plasma plus Chromatin) ein Analogon des Kernes höherer Zellen sei. Růžička beruft sich dabei außer auf das bereits erwähnte basophile Verhalten des ganzen Zelleibes bei der gewöhnlichen Färbung mit Anilinfarbstoffen hauptsächlich auf die folgenden zwei Argumente: erstens die Unverdaulichkeit des Bakterienleibes im Magensaft, wodurch seine ausschließliche Zusammensetzung aus Nukleinstoffen nachgewiesen sei; zweitens das Verhalten des Chromatins bei der Bildung der Spore (vgl. weiter unten), wobei die anfängliche Konzentration desselben zur Sporenanlage nicht als Bildung eines sekundären Kerns aus Chromidien anzusehen sei, weil später in der reifenden Spore das

Kerne und Körnungen der Bakterienzelle. Sporenbildung und Sporenkeimung.

1. Milzbrandbacillus.
2. Proteus vulgaris.
3. Bac. Megatherium, nach Romanowski gefärbte Kernsubstanz (nach *Zettnow*).
4. Milzbrandbacillus mit metachromat. Körnchen (nach *Krompecher*).
5. Derselbe, gleichzeitig mit Babes-Ernst'schen Körnchen.
6. Letztere allein nach *Ernst*'scher Färbung (5 und 6 nach *Krompecher*).
7. *Bunges* sporogene Körnchen (nach *Krompecher*).
8. Babes-Ernst'sche Körnch. in Sarcine.
9. In Pyocyaneus (nach *Marx & Woithe*).

10—16. Färbung nach *Nakanishi*.

10. Staphylococc. pyogen. aureus.
11. Typhusbacillus.
12. Milzbrandbacillus (vegetat. Formen).
13. Vibrio Finkler-Prior.
14. a) junge, b) ausgebildete Milzbrand-Sporen.
15. a) junge, b) ausgebildete Heubacillen-Sporen.
16. Tetanussporen.
17. Keimung der Milzbrandsporen.
18. Keimung der Tetanussporen.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.



Chromatin verschwinde und sich in achromatische Kernsubstanz (Linin) verwandle; derartige Wandlungen könnten aber nur innerhalb eines Kerns erfolgen, weshalb das ganze Gebilde des Bakterienleibes (Chromatin plus Plasma) als Analogon des Kerns höherer Zellen aufzufassen sei. Gegen diese Argumente Růžičkas ist kurz folgendes einzuwenden: Das basophile Verhalten des ganzen Zelleibes bei der gewöhnlichen Färbung mit Anilinfarbstoffen erklärt sich ganz einfach dadurch, daß hierbei eine Ueberfärbung eintritt und ein im Plasma diffus verteilter Kern ganz ebenso massiv gefärbt erscheint wie es ein ganzer nackter Kern tun würde; bei Giemsa- oder Vitalfärbung erscheint der wahre Sachverhalt. Was ferner die Resistenz der Bakterien gegen Verdauungsenzyme anlangt, so werden wir später sehen, S. 80, daß dieselbe keineswegs absolut ist, sondern nach verhältnismäßig wenig eingreifenden Schädigungen (durch welche die Nukleinnatur des Zelleibes nicht chemisch verändert werden kann) schwindet —, wahrscheinlich spielen dabei die Antifermente des lebenden Zelleibes eine schützende Rolle —, vgl. hierzu auch die Kritik von Němec [16]. Endlich ist auch die Auffassung Růžičkas von dem Verschwinden der Chromatinfärbung in der reifen Spore als Umwandlung des Chromatins in Linin sehr diskutabel: das Verschwinden der Chromatinfärbung läßt sich vielmehr auch durch Ausbildung der Sporenmembran und durch die Durchtränkung der Spore mit Fettsubstanzen (wie solche analytisch in den Sporen nachgewiesen sind, erklären. Dazu kommt die große prinzipielle Schwierigkeit vom allgemein-biologischen Standpunkt aus sich einen „nackten Kern" ohne Plasma vorzustellen und insbesondere ohne das letztere die Funktion der Eigenbewegung durch Geißeln zu erklären, eine Funktion, die im ganzen Reich der Lebewesen stets dem Plasma, nie dem Kern zukommt (mag auch die Geißel von einem Kerngebilde, dem Blepharoblast, entspringen!). Alle diese prinzipiellen Schwierigkeiten werden durch die unsererseits vorgetragene Theorie eines diffusen, im Plasma verteilten Kernes vermieden; das einzige Argument, welches Růžička dieser Theorie entgegengesetzt, beruht schließlich auch nur auf einem Streit um Worte, nämlich um den Begriff des „Chromidiums". Nach unserer Theorie tritt nämlich der diffuse Kern der Bakterien in direkte Analogie mit dem im Zelleib mancher Protozoen vorhandenen „Chromidialnetz" (R. Hertwig [17]), das auch bei den Cyanophyceen (jenen in vieler Beziehung den Bakterien nahestehenden Algen) nachgewiesen ist (Guilliermond [13b], Kohl [18], Olive [19]). Růžička wirft nun ein, daß nach dem herkömmlichen Begriff des Chromidiums dieses aus einem (Primär-)Kerne hervorgehen und wieder in einen (Sekundär-)Kern eingehen müsse, was bei den Chromatinkörpern des Bakterienleibes nicht der Fall sei. Abgesehen davon, daß das Verhalten des Chromatins bei der Sporenbildung sehr wohl als Bildung eines „Sekundärkerns" angesehen werden könnte (Swarczewsky [20]), ist es klar, daß es sich hier lediglich um einen Wortstreit, um die Fassung des Begriffes „Chromidium" handelt, für das sehr wohl eine weitere Definition etwa in dem Sinne gegeben werden könnte, daß es chromatinhaltige, im Plasma verteilte Körperchen bezeichne, welche die Funktion des Kernes vertreten und bei höherer Organisation sich gelegentlich zu einem Kern verdichten können.

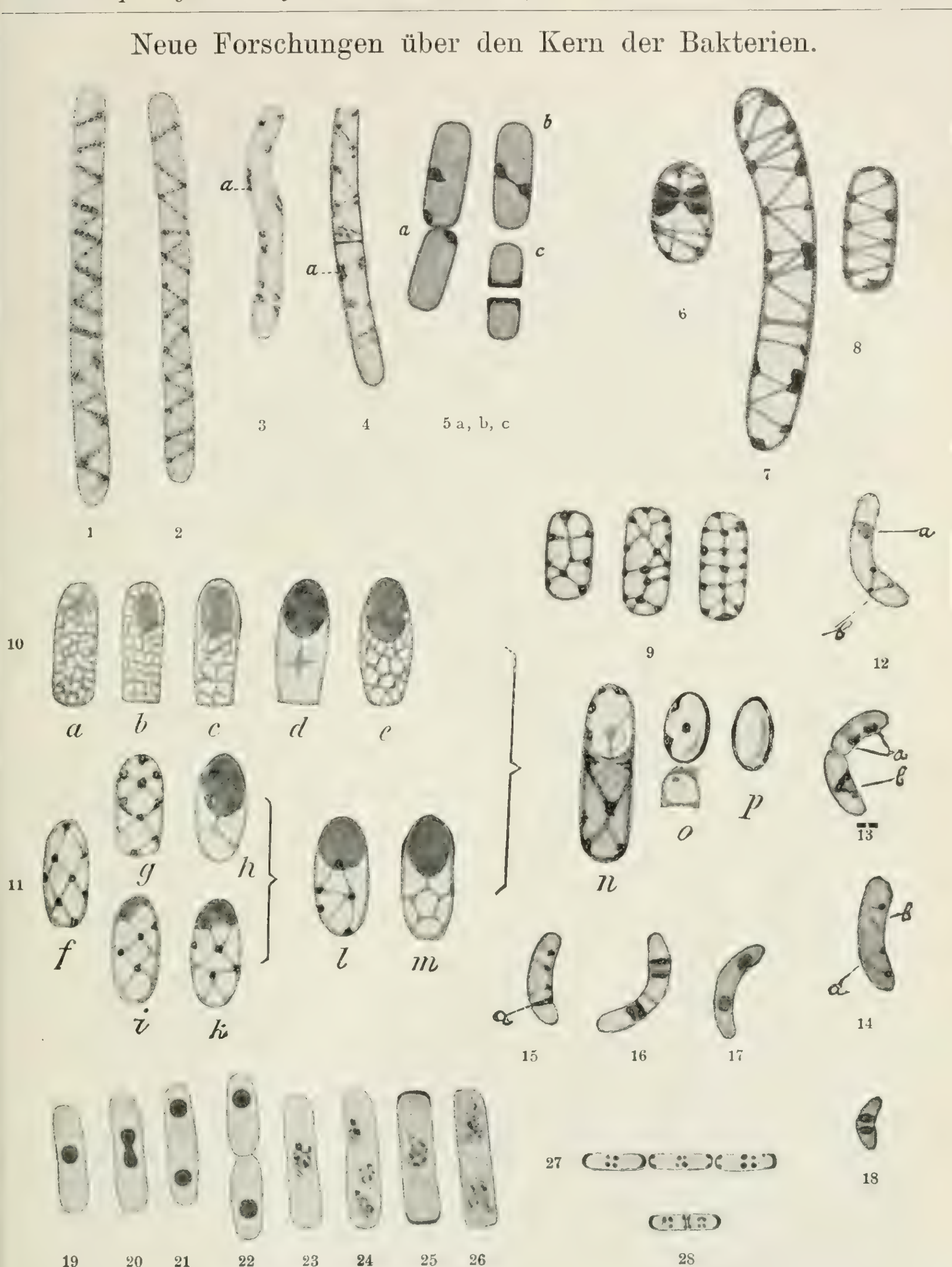
Solche höhere Organisationen des Chromatinnetzes zu einem wohlcharakterisierten morphologischen Gebilde bis zu wirklichen

distinkten Zellkernen kommen auch bei Bakterien in der Tat vor, wodurch aufs neue bewiesen wird, daß das diffus im Plasma verteilte Chromatinnetz wirklich ein Analogon des Kerns auf seiner phylogenetisch am tiefsten stehenden Entwickelungsstufe darstellt. Hierher gehört zunächst die Differenzierung welche das im Jugendzustand der Bakterienzelle ganz diffus verteilte Chromatin in der erwachsenen Zelle zeigt, wo der oben geschilderte fädige und alveoläre oder wabige, ja zuweilen schon deutlich spiralige Bau des Chromatinnetzes deutlich hervortritt (Růžička, Ambrož, Amato); ferner die unzweifelhaft festgestellte Rolle des Chromatins bei der Zellteilung, indem die Zellwand an der Teilungsstelle aus wandständigen Chromatinkörnern hervorgeht und eine polare Anhäufung eines Teiles der Chromatinmasse an den beiden benachbarten Polen der frisch abgeschnürten Tochterzellen auftritt (Růžička, Ambrož, Amato und besonders bei Guilliermond). Endlich die bei einigen höher organisierten Formen auftretenden Kernäquivalente, z. B. Swellengrebels [15b] Chromatinspirale *) am Bac. maxim. buccalis, in der eine körnige chromatische Substanz, eingelagert in eine fädige Zwischensubstanz, bald innig vermischt, bald deutlich differenziert zu unterscheiden ist, das Ganze in genauer Analogie zu gewissen Beobachtungen an Protozoen (vgl. Perrins [21] Kernstudien am Trypanom. Balbiani); ferner Guilliermonds [15c] fädiger Kern in Bacillen. Außerdem sind nun aber noch bei einigen Bakterienarten, die offenbar eine Ausnahmestellung einnehmen, echte Kerne mit allen morphologischen Kennzeichen (Kernmembran und Chromosomen, die sich bei der Teilung verdoppeln) nachgewiesen. Die älteren Berichte Vejdovskys [23] und Mencls [24a] sind leider nicht beweiskräftig, da die Zugehörigkeit der betr. Mikroorganismen zu den Bakterien von kompetenten Beurteilern (Schaudinn) überhaupt angezweifelt wurde: doch läßt sich dieser Einwurf nicht mehr gegen die neueren Befunde von Mencl [24b] und von Kunstler [25] und seinen Mitarbeitern an Bakterien aus dem Körper der Küchenschabe sowie von Swellengrebel [15d] an seinem Bact. binucleatum und von Raymann & Kruis [26] aufrecht erhalten. Dagegen sind die Beobachtungen älterer Autoren, welche stärker färbbare Anteile der Bakterienzelle — ohne die üblichen morphologischen Charakteristika des Kerns — allein wegen ihrer Lage im Zentrum des Zelleibes ohne weiteres als Kerne auffaßten (selbst trotz der Beziehungen dieser Körperchen zu der Zellteilung), als ungenügend zurückzuweisen (Schottelius [27], Trambusti & Galeotti [28], Wagner [29], Sjöbring [30] u. a. m.); dies gilt auch von den Beobachtungen Nakanishis [31], die mittelst Vitalfärbung mit Ausschluß von Artefakten gewonnen waren; vgl. eingehende Kritik bei Ficker [32]; es steht nicht einmal fest, ob diese Gebilde einheitlicher Natur sind oder ob es sich nicht um ganz heterogene Dinge (Vakuolen, Saftlücken, Depot von Reservestoffen etc) handelt.

---

*) Dem Einwand Höllings [22], daß es sich um ein Artefakt, um ein Produkt der Plasmolyse handelt, begegnet Swellengrebel [15c] in bündiger Weise durch den Nachweis der durchaus regelmäßigen Bildung der Kernspirale und durch ihre Existenz auch in bereits plasmolysierten Zellen. Uebrigens darf nicht verschwiegen werden, daß Zettnow [8c] bei Nachprüfung mit genau gleicher Methode diese Chromatinspirale nicht darzustellen vermochte; die Akten über diese Frage sind also noch nicht geschlossen.

Neue Forschungen über den Kern der Bakterien.



1 Spiralkern im Ruhezustand: Bac. max. buccal. 2 Derselbe, mit deutlicher Differenzierung der Chromatinkörnchen. 3 u. 4 Derselbe, in Teilung: bei *a* Chromatinkorn in Teilung. (1—4 nach SWELLENGREBEL.) 5 a, b, c Diffuse Vermischung des Chromatins mit dem Plasma in den jüngsten Zellen: Bildung der Scheidewand bei der Zellteilung aus wandständigem Korn (Bac. nitri). 6, 7, 8, 9 Differenzierung des Chromatins in älteren Zellen in Form von netz- oder spiralförmigen Strukturen. (5—9 nach AMBROŽ.) 10 u. 11 Beteiligung des Chromatins bei der Sporenbildung (Bac. nitri n. sp. (Nach RŮŽIČKA). 12—16 Bact. binucleatum, jede Zelle mit 2 Kernen (Kerne in Teilung). 17 u. 18 Dasselbe, ruhende Zellen. (12—18 nach SWELLENGREBEL.) 19—26. Diffuse und differenzierte Entwicklungsstadien des Kerns beim Kartoffelbacillus. (Nach AMATO.) 27 u. 28. Deutliche Kerne mit Kernmembran und Chromatinkörnern (bei Bakterien und Periplaneta. (Nach MENCL.)

Literatur über Kern und Kernäquivalente der Bakterien.

[1] Fischer, Jahrb. f. wiss. Bot., Bd. 27, 152. — [2] Migula, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 1, 6, **1896**. — [3] Massart, Recueil de l'Inst. Bot., Bruxelles **1902**. — [4] Růžička, a) Arch. f. Hyg., Bd. 47, **1903**; b) ebd., Bd. 51, **1904**; c) Arch. f. Protistenk., Bd. 10, **1907**; d) Arch. f. Entwickl.-Mechan., Bd. 26, **1908**; e) Ztschr. f. allg. Physiol., Bd. 10, **1909**; f) Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 23, Nr. 10–13, **1909**. — [5] Weigert, Schmidts Jahrb., **1887**. — [6] Mitrophanow, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, **1889**. — [7] Bütschli, „Bau d. Bakt.", Leipzig **1890**; „Weitere Unters. üb. d. Bau d. Cyanophyceen u. Bakt.", Leipzig **1896**; Arch. f. Protistenk., Bd. 1, **1903**. [8] Zettnow, a) Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 10, **1891**; b) Ztschr. f. Hyg., Bd. 24, **1897**; Bd. 30, **1899**; Festschr. f. R. Koch, Jena (G. Fischer), **1903**, 383; c) Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 46, Nr. 3, **1908**. — [9] Schaudinn, Arch. f. Protistenk., Bd. 1 u. 2, **1903**. — [10] Feinberg, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 417; ebd., Zettnows Polemik, 803, **1900**. — [11] Ziemann, ebd., Bd. 24, 954, **1898**. — [12] Ambrož, ebd., Orig., Bd. 51, Nr. 3, **1909** (Lit.!). — [13] Guilliermond, a) C. r. acad. scienc., **1906**, 1285; Bull. Inst. Pasteur, **1907**, Nr. 7 u. 8 (Lit.); Arch. f. Protistenk., Bd. 12, 9, **1908**; b) Rev. gén. de botan., **1906**; c) C. r. soc. biol., T. 67, 102, **1909**. — [14] Amato, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 48, Nr. 4, **1909**. — [15] Swellengrebel, a) Arch. f. Hyg., Bd. 70, 380, **1909**; b) Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 16, Nr. 20–23, **1906**; c) ebd., I. Abt., Orig., Bd. 46, Nr. 1, **1908**; d) ebd., II. Abt., Bd. 19, Nr. 7,9, **1907**. — [16] Němec, Ber. d. dtsch. botan. Ges., Bd. 26, 809, **1909**. — [17] R. Hertwig, Arch. f. Protistenk., Bd. 1, **1903**. — [18] Kohl, Ueb. Organis. u. Physiol. d. Cyanophyceenzellen, Jena (G. Fischer) **1903**. — [19] Olive, Beihefte z. botan. Centralbl., **1904**. — [20] Swarczewsky, Arch. f. Protistenk., Bd. 12, **1908**. — [21] Perrin, ebd., Bd. 7, **1906**. — [22] Hölling, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 44, Nr. 7, **1907**. — [23] Vejdovsky, ebd., II. Abt., Bd. 6, 577, **1900**; ebd., Bd. 11, Nr. 16 18, **1904**. — [24] Mencl, a) ebd., Bd. 12, 559; b) Arch. f. Protistenk., Bd. 10, 188, **1907**; c) ebd., Bd. 19, 127, **1910**. — [25] Kunstler, C. r. acad. sc., **1910**, 130. — Kunstler & Busquet, ibid., T. 125, **1897**. — Kunstler & Gineste, ibid., **1906**, 143 u. C. r. soc. biol., **1906**, 61. — [26] Raymann & Kruis, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 12 u. 13, **1904**. — [27] Schottelius, ebd., I. Abt., Bd. 4, 23, **1888**. — [28] Trambusti & Galeotti, ebd., Bd. 11, 23, **1892**, — [29] Wagner, ebd., Bd. 23, Nr. 11/12, **1898**. — [30] Sjöbring, ebd., Bd. 11, Nr. 3/4, **1892**. — [31] Nakanishi, ebn., Bd. 30, Nr. 5/6 u. Münch. med. Woch., **1900**, Nr. 6. — [32] Ficker, Arch. f. Hyg., **1903**, Bd. 46, 194; Hyg. Rundsch., **1902**, Nr. 22. — [33] A. Meyer, Flora, Bd. 98, Nr. 3, **1908**; ref. Natur. Wiss. Woch., **1908**, Nr. 28. — [34] Vay, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 52, **1909**; Bd. 55, **1910**.

II. **Die verschiedenen Körnungen der Bakterienzelle**, soweit sie nicht als Kernäquivalente aufzufassen sind, sind in ihrer wahren biologischen Bedeutung größtenteils noch unbekannt; vgl. Fickers Kritik oben S. 54.

Als **metachromatische Körnchen**, nach ihren ersten Entdeckern auch Babes[1]-Ernst[2]sche Körperchen benannt, sind von zahlreichen Autoren im Bakterienleibe in Ein- oder Mehrzahl vorkommende Verdichtungen des Protoplasmas beschrieben worden, die im ungefärbten Zustand durch ihre stärkere Lichtbrechung, im gefärbten Zustand durch ihre besonders starke Affinität zu basischen Anilinfarbstoffen (leichte Färbbarkeit und schwierige Entfärbung) auffallen. Ernst und A. Neisser[3] lehrten diese Körnchen durch Doppelfärbungsmethoden innerhalb des Zelleibes in distinkter Farbe darzustellen (blau auf hellbraunem Grunde bei Methylenblau-Vesuvinfärbung, rot auf blauem Grunde bei Karbolfuchsin-Methylenblautinktion); desgleichen erwies Ernst ihre Affinität zu typischen Kernfarbstoffen (Hämatoxylin und Kernschwarz) und glaubte sie demnach als Kernäquivalente auffassen zu müssen. Wegen ihrer in Bacillen meist polaren Lagerung wurden diese Gebilde auch als „Polkörner" bezeichnet und als solche von Buchner[4] und L. Müller[5] beim Typhusbacillus (besonders in Kulturen auf schwach sauren Kartoffeln), ferner von Podwyssozki[5a] und Rahmer[6] bei Cholerabacillen, von Nonie-

WICZ [7], GALLI-VALERIO [8] und G. MAYER [9] bei Rotzbacillen beschrieben; in einem Teil dieser Fälle handelt es sich sicher um Degenerationsprodukte (wahrscheinlich plasmolytischer Natur), indem nachgewiesen ist, daß die „körnertragenden“ Bacillen weniger widerstandsfähig sind als die körnerlosen (vgl. später bei „Plasmolyse“). Besondere Bedeutung haben neuerdings die metachromatischen Körperchen für die Unterscheidung des Diphtheriebacillus von den Pseudodiphtheriebacillen nach der M. NEISSERschen [10] Färbungsmethode gewonnen.

Ihrer funktionellen Bedeutung nach glaubte man diese Gebilde zunächst als Vorstufen der Sporenbildung auffassen zu müssen, und Ernst bezeichnete sie hiernach als „sporogene Körnchen“ Indessen bewies BUNGE [11], daß diese Deutung nicht zu Recht besteht und daß die BABES-ERNSTschen Körperchen mit den später zu besprechenden echten Sporenvorstufen nichts zu tun haben; sie unterscheiden sich von letzteren dadurch, daß sie bei Behandlung mit kochender Methylenblaulösung zerstört werden, während die echten Sporenvorstufen sich hierbei färben. Hier sind noch die von KROMPECHER [14] beim Milzbrandbacillus nachgewiesenen, mit Karbol-Methylenblau metachromatisch (rot) sich färbenden Gebilde erwähnt, von denen es unentschieden ist, ob sie zur Sporenbildung in Beziehung stehen oder als Kernäquivalente aufzufassen sind; vielleicht ist beides zutreffend.

MARX & WOITHE [12] hatten diese Körnchen als die eigentlichen Träger der vitalen Energie und insbesondere der Virulenz und Widerstandsfähigkeit pathogener Mikroorganismen auffassen zu können geglaubt; jedoch ist diese weitgehende Hypothese nunmehr nach den von ASCOLI [13], KROMPECHER [14], GAUSS [15], SCHUMBURG [16] und wiederum insbesondere von FICKER [17a] vorgebrachten tatsächlichen Einwänden als gänzlich unhaltbar anzusehen.

Vor allem hat FICKER nachgewiesen, daß schon die geringsten Aenderungen der Versuchsbedingungen (Reaktion, oligodynamisches Verhalten des zur Spülung der gefärbten Präparate verwendeten Wassers usw.) große und teilweise völlig unberechenbare Differenzen in der Körnchenfärbung ergeben; ferner haben zahlreiche Nachprüfungen ergeben, daß der von MARX und WOITHE supponierte Parallelismus zwischen Körnerreichtum einerseits und vitaler Energie, Virulenz und Widerstandsfähigkeit andererseits nicht besteht. Um nur einige Beispiele anzuführen, so fand FICKER farblose Prodigiosus- und avirulente Diphtheriekulturen reichlich körnchenbildend, andererseits z. B. (wie auch KURTH [18]) einzelne hochvirulente Diphtheriestämme völlig körnerlos; endlich vermißte SCHUMBURG jeden Zusammenhang zwischen der Schwere des klinischen Verlaufes von Wundeiterungen und dem Körnergehalt der im Eiter enthaltenen Mikroben. — Auch die mit Hilfe einer komplizierten Beiz- und Färbemethodik gewonnenen Einteilung der Körnchen in solche „erster bis dritter Reihe“ und ihre Auffassung als „Protosporen“ (unvollkommene Sporen) entbehrt einer genügenden tatsächlichen Begründung.

Nach ihren Versuchen mit vitaler Färbung (mittelst Methylenblau oder Neutralrot), wobei Artefakte ausgeschlossen sind, kommen FICKER [17b], ERNST [19], RŮŽIČKA [20] und OTTOLENGHI [21] übereinstimmend zu dem Schluß, daß die Frage der „Körnchen“ in den Bakterien eine sehr komplizierte und durchaus noch nicht völlig spruchreife ist; Körnchen und fädige Substanzen zeigen sich sehr variabel in Gestalt und Anordnung.

Literatur über Körnungen des Bakterienleibes.

[1] Babes, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 5, 1; Bd. 20, 3, **1895**. — [2] Ernst, ebd., Bd. 4, 1; Bd. 5, 3. — [3] A. Neisser, ebd., Bd. 4, 2. — [4] Buchner, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 4, 353, **1888**. — [5] L. Müller, ref. Baumgartens Jahresber., **1894**, 251. — [5a] Podwyssozki, Centralbl. f. allg. Path. u. patholog. Anat., Bd. 4, 675. — [6] Rahmer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, 786, **1893**. — [7] Noniewicz, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 17, 196. — [8] Galli-Valerio, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 177, **1899**. — [9] G. Mayer, ebd., Bd. 28, 679, **1900**. — [10] M. Neisser, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, 443, **1897**. — [11] Bunge, Fortschr. d. Med., Bd. 13. — [12] Marx & Woithe, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 1, 33, 65, 97, **1900**. — [13] Ascoli, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 20. — [14] Krompecher, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, Nr. 10, **1901**. — [15] Gauss, ebd., Bd. 31, Nr. 3, **1902**. — [16] Schumburg, ebd., Nr. 19. — [17] Ficker, a) Arch. f. Hyg., **1903**, Nr. 46; b) Hyg. Rundsch., **1902**, Nr. 22. — [18] Kurth, Ztschr. f. Hyg., Bd. 28, 409. — [19] Ernst, Verhdl. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Aerzte, Hamburg, **1901**; II. 2. 562, Leipzig (Vogel). — [20] Růžička, Arch. f. Hyg., Bd. 46, **1903**. — [21] Ottolenghi, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 35, 546, **1903**.

III. **Der feinere Mechanismus der Sporenbildung** ist der folgende (vgl. betreffs älterer Literatur bei Mühlschlegel [1], sowie die neuesten Arbeiten von Růžička [2] und Ambrož [3]): Am fertilen Pol des Bakteriums tritt eine Anhäufung des Chromatins auf, die entweder von einem einzelnen Korn oder von einem Körnchenaggregat (Preisz [7]) ausgeht und allmählich fast alles Chromatin aus dem Zelleib an sich zieht; gleichzeitig setzt sich die Sporenanlage immer schärfer gegen den Rest des Zelleibes ab. Bis hierher steht die Bildung der Sporenanlage ganz in Analogie zur Bildung eines Sekundärkerns aus den ursprünglich im Plasma verteilten Chromidien (Swarczewsky [4]). Dann erfolgt die Reifung der Spore, wobei die Sporenanlage ihre Chromatinfärbbarkeit verliert und starken Glanz und hohe Lichtbrechung gewinnt. Růžička erklärt diesen Vorgang durch Verwandlung des Chromatins in achromatische Substanz (Linin); es ist aber bereits oben erwähnt, daß die Erklärung ebensowohl durch Ausbildung der Membran und Fettdurchtränkung der Sporensubstanz erfolgen kann.

Die Sporenbildung scheint mit einer voraufgegangenen Zellteilung in innigem funktionellem Zusammenhang zu stehen. Schaudinn [5] konstatierte an zwei verschiedenen großen Bacillen, bei denen im übrigen der Mechanismus der Sporulation große Verschiedenheiten zeigte, daß bei beiden der Sporenbildung eine unvollständige Teilung unmittelbar vorausging, wobei es bei der einen Art (Bac. Bütschlii) sogar zur vorübergehenden Differenzierung eines Kernes kommt. Wahrscheinlich ist diese Beziehung zwischen Zellteilung und Sporenbildung in dem Sinne zu deuten, daß ein Teil des Chromatins an die Sporenanlage abgegeben wird: die unvollständige Zellteilung, welche der Sporenbildung voraufgeht, ist als Analogon eines geschlechtlichen Prozesses, als Autogamie, ähnlich wie das bei Protozoen vorkommt, aufgefaßt worden (Dobell [6], Růžička [2b]) und konnte von letzterem Autor experimentell bei Milzbrandbacillen (auf peptonfreiem Agar, wo makroskopisches Wachstum wegen Nährstoffmangels ausgeschlossen war) hervorgerufen werden; auch konnte Růžička durch vitale Färbung direkt eine Durchmischung des Zellinhalts der beiden unvollständig geteilten Hälften des Zelleibes nachweisen, was für die Bedeutung des Prozesses als „Autogamie" spricht. Bei dieser abnormen Form der Sporenbildung (gelegentlich auch schon von Mencl [8] als „sympolare"

Sporulation beschrieben) entstehen an beiden Enden der Mutterzelle Sporen, während sonst bekanntlich fast immer nur an dem einen Pol Sporulation eintritt.

Literatur.

[1] Mühlschlegel, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, Nr. 3/9, **1900**. — [2] Ružička, a) Arch. f. Protistenk., Bd. 10, **1907**; Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 23, Nr. 10 bis 13, **1909**; b) Arch. f. Entwicklungsmechanik, Bd. 30, I, 443, **1910**. — [3] Ambrož, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 51, Nr. 3, **1909**. — [4] Swarczewsky, Arch. f. Protistenk., Bd. 12, **1908**. — [5] Schaudinn, ebd., Bd. 1 u. 2, **1903**. — [6] Dobell, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 42, 478, **1909**. — [7] Preisz, ebd., Orig., Bd. 35, **1904**. — [8] Mencl, ebd., II. Abt., Bd. 12, 559.

IV. **Plasma und Membran.** Nach dem Vorgang Zettnows (vgl. oben S. 51f.) unterscheiden wir Ento- und Ektoplasma, von denen ersteres in dem nach den gewöhnlichen Färbungsmethoden darstellbaren Bakterienleib mehr oder minder innig mit der Kernsubstanz gemischt oder auch polar angeordnet ist, und sich nach der Romanowskischen Methode blau färbt, — während das Ektoplasma ungefärbt bleibt und erst nach besonderer Vorbehandlung in Gestalt von Hülle und Geißeln zum Vorschein kommt (wovon in den beiden folgenden Abschnitten). Nach der Nakanishischen Methode zeigt sich stets das Ektoplasma stärker gefärbt als das Entoplasma; beide Schichten sind nicht scharf gegeneinander abgegrenzt. Das Ektoplasma macht einen quantitativ nicht zu unterschätzenden Bestandteil der Bakterienzelle aus und wird z. B. für gewisse mit sehr vielen Geißeln versehene Proteusarten von Zettnow auf mindestens die Hälfte des gesamten Zelleibes geschätzt. Das Ektoplasma stellt eine relativ wasserarme und konzentriertere Substanz dar als das Entoplasma, wie aus seiner größeren Widerstandsfähigkeit gegen Färbung, Plasmolyse und zerstörende Einwirkungen hervorgeht; auch mag hier nochmals daran erinnert werden, daß Zerfall des Bakterienleibes innerhalb der Kapsel beobachtet wird.

An der Grenzschicht zwischen Innenkörper und Ektoplasma stellt das letztere jedenfalls schon an sich, infolge seiner chemischen Differenzierung, eine genügend feste Begrenzungsschicht dar, die ein Zurückweichen des Innenkörpers und das Zustandekommen plasmolytischer Erscheinungen erklären kann. Diese Grenzschicht kann als besondere doppelt konturierte Zellmembran differenziert sein, die dann nach außen hin direkt in die ektoplasmatische Hülle übergeht, wie das Schaudinn[1a] besonders deutlich in dem von ihm im Darm der Küchenschabe gefundenen geradezu riesigen Bac. Bütschlii konstatieren konnte. Dieser Bacillus, der größte aller bekannten Arten, hat etwa 24—30 μ Länge und 3—5 μ Breite. Jedenfalls ist an eine Cellulosemembran, wie sie den Pflanzenzellen zukommt, nicht zu denken; Zettnow[1] betont mit Recht, daß die Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegenüber Alkalien nicht, wie Cohn[2] früher glaubte, auf eine Cellulosemembran zurückgeführt werden könne, indem er an zerquetschten großen Spirillen feststellte, daß gerade der grobkörnige Inhalt die größte Widerstandskraft zeigte. Im übrigen scheint die Ausbildung einer solchen Membran bei verschiedenen Bakterien sehr verschieden zu sein; während z. B. Zettnow an großen Spirillen bei Wiederholung der A. Fischerschen plasmolytischen Versuche, an den Stellen, wo der Protoplast sich kontrahiert hatte, nichts von einer

freigewordenen Membran sehen konnte, gelang dies sehr wohl L. Heim[3] am Bac. cyanogenes, wo nach Plasmolysierung mit Karbolsäure die Membran in Form eines feinen Kontur deutlich zu sehen war. Auch spricht das von Kruse[4] betonte Vorkommen sogenannter „Schatten", d. h. leerer, scharf konturierter Zellen in absterbenden Kulturen für das Vorhandensein einer Membran, die auch nach Austritt des Protoplasmas die äußere Form des Bakteriums konserviert; desgleichen ist die Membran deutlich zur Anschauung zu bringen bei den durch Einwirkung der Pyocyanase aufgequollenen Milzbrandbacillen (Emmerich & Saida[5]). Bei manchen Bakterien, z. B. Milzbrandbacillen und Staphylokokken, ist nach Nakanishi[6] die Membran stark entwickelt; beim Tuberkelbacillus besteht sie sogar aus ganz besonders widerstandsfähigem Material und enthält fett- und wachsartige Substanzen eingelagert.

Literatur.

[1] Zettnow, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 74, **1897**. — [1a] Schaudinn, Arch. f. Protistenk., Bd. 1 u. 2, **1903**. — [2] Cohn, Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, **1875**, 138. — [3] L. Heim, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 5, 520. — [4] Kruse, in Flügges „Mikroorganismen", Bd. 1, 70, **1896**. — [5] Emmerich & Saida, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 776, **1900**. — [6] Nakanishi, München. med. Wochenschr., **1900**, 187.

V. **Kapseln**, d. h. schleimige Hüllen, die im gefärbten Präparat den intensiv gefärbten Bakterienleib in Gestalt eines hellen Hofes umgeben, zuweilen auch einer schwachen Färbung oder einer Doppelfärbung zugänglich erscheinen, sind bei einer ganzen Reihe von Bakterien nachgewiesen. In manchen Fällen, wo sie besonders konstant und schön entwickelt zur Beobachtung gelangen, haben sie zur Nomenklatur des betreffenden Bakteriums beigetragen, so beim Fränkelschen Diplococcus pneumoniae, beim Friedländerschen Pneumoniebacillus, beim Pfeifferschen Kapselbacillus usw. Bei Bakterien, die charakteristische Wachstumsverbände bilden, ist der Verband in toto von der Kapsel umschlossen (so beim Diplococcus pneumoniae, Micrococcus tetragenus usw.). Liegen zahlreiche Bakterien in einer gemeinsamen Schleimhülle umschlossen, so spricht man von Zooglöen.

Bei verschiedenen Bakterien, die bei der gewöhnlichen Färbung nur inkonstante und wenig entwickelte Kapseln zeigen, führen oft besondere Verfahren zum Ziele. So konnte Noetzel[1] durch Behandlung mit verdünnter Kalilauge Kapseln an Staphylo- und Streptokokken darstellen (an letzteren übrigens auch schon von Pasquale[2] nachgewiesen). So gelang die Darstellung von Kapseln mittels der Löfflerschen Geißelfärbung zuerst Babes[1, 6a] beim Typhusbacillus, später Zettnow[3] am Pestbacillus, Bunge[4] am Typhusbacillus, sowie Proteus- und Coliarten; überhaupt erscheint der Körper aller Bakterien, nach diesem Verfahren gefärbt, viel dicker als nach den gewöhnlichen Färbungsmethoden. An Tuberkel- und Leprabacillen konnte Unna[5] (durch ein ziemlich eingreifendes Verfahren, bei dem Kunstprodukte nicht völlig ausgeschlossen erscheinen) den Innengehalt der Bacillen in Gestalt dunkelblauer Körner in eine hellrote Hülle eingebettet darstellen (Coccothrix-Form); übrigens ist das Vorhandensein einer Hülle bei Tuberkelbacillen schon dadurch erwiesen, daß dieselben bei Färbung mit Methylenblau schlanker erscheinen als mit Fuchsin oder Violett gefärbt; im ersteren Falle bleibt die Hülle un-

gefärbt und stoßen daher auch in Reinkulturen die Tuberkelbacillen nicht mit ihren gefärbten Leibern, sondern mit ungefärbt bleibenden Konturen aneinander. Besondere differential-diagnostische Bedeutung hat die Kapsel des Milzbrandbacillus erlangt, indem dieselbe nach JOHNE in typischer Weise gefärbt, in gleicher oder auch nur ähnlicher Weise bei den im Blute gefallener Tiere vorkommenden, milzbrandähnlichen „Kadaverbacillen" vorkommt; die Kapsel des Milzbrandbacillus wurde zuerst von SERAFINI[6] gesehen und dann von JOHNE[7], KLETT[8], KAUFMANN[9], OLT[10], HEIM[11] mittels verschiedener Doppelfärbungsverfahren zur Anschauung gebracht (vgl. speziellen Teil).

Bei fast allen genannten Bakterienarten gelang die Darstellung der Kapsel nur im Tierkörper, bezw. in tierischen Se- und Exkreten; in künstlichen Kulturen gelang der Nachweis früher relativ selten, so z. B. PAULSEN[12] in Milchkulturen, KERN[13] beim Milzbrandbacillus in älteren Kulturen. Erst J. BONI[14] erfand eine Methode, welche die Darstellung von Kapseln bei Züchtung auf allen gewöhnlichen Nährböden gestattete; selbst an Bakterienarten, bei denen bisher noch keine Kapsel darstellbar gewesen war (Diphtherie- und Rotzbacillen, Vibrionen), eine solche zur Erscheinung brachte; die Methode besteht einfach in Aufschwemmung des Kulturmaterials in einer Glyzerin-Eiweißlösung mit nachträglicher Karbolfuchsinfärbung. Nach HAMM[33a] handelt es sich jedoch bei den nach der Methode von BONI gewonnenen Kapseln um Artefakte, die durch Verquellung entstanden sind; HAMM selbst empfiehlt als sicherste und schonendste Methode zur Darstellung der Bakterienkapseln die Fixierung mit Osmiumsäuredämpfen (nach WEIDENREICH).

Die Kapsel entsteht durch Aufquellung, Vergallertung des Ektoplasmas; in geringem Grade ist sie wahrscheinlich bei allen Bakterienarten vorhanden (MIGULA[15]); die Tatsache, daß sie bei gewissen Arten quantitativ stärker entwickelt ist und insbesondere im infizierten Organismus zur Ausbildung gelangt, ist in ihrer biologischen Bedeutung zuerst von Babes[16b] richtig erkannt worden. Es handelt sich dabei um eine Schutz- und Abwehrtätigkeit, welche der Bakterienleib durch Verdichtung seiner Außenhülle gegenüber den ihn von außen bedrohenden bakterienfeindlichen Kräften entfaltet. Die erste Phase dieses Prozesses ist also in der zerstörenden Wirkung zu suchen, welche diese Kräfte auf die Hülle des Bakterienleibes ausüben; aber damit ist nicht gesagt, daß der ganze Prozeß degenerativer Natur wäre, wie dies PANE[17], gestützt auf seine Beobachtungen an Pneumokokken im Auswurf, annahm; der weitere Verlauf des Prozesses ist vielmehr durch eine aktive Reaktion seitens des Bacillenleibes charakterisiert, welche häufig auch mit einer Steigerung der Virulenz und der Widerstandsfähigkeit gegen bakterizides Serum („Serumfestigkeit") einhergeht (DANYSZ[18], PREISZ[19], BAIL[20], EISENBERG[21]) und von SAUERBECK[22] sehr treffend als „Bakterienimmunität durch strukturelle Anpassung" bezeichnet wird. Dieser eigenartige Zustand erhöhter Virulenz und Resistenz, den die Bacillen im Tierkörper erlangen (daher auch die Bezeichnungen „animalisierte" oder „tierische" Bacillen!) ist aber keineswegs an die Verhältnisse des lebenden Organismus ausschließlich gebunden; dieselbe reaktive Verstärkung des Ektoplasmas kann auch in vitro auf äußere bakterienfeindliche Wirkungen hin zustande kommen; am häufigsten läßt sich das bei Züchtung in spezifischem Serum in vitro

beobachten (Bail[20], Tsuda[23], Bezzola[24]), wobei bei fortgesetzter Passage sogar Saprophyten (z. B. Prodigiosus) gelegentlich Serumfestigkeit und Virulenz erlangen können (Day[25], Carapele & Gueli[26]); aber auch durch chemische Zusätze zum Nährboden, wie Arsenik (Danysz[27]) oder hohen Zuckergehalt (18 Proz.) (Hlava[28]) kann die Kapselbildung hervorgerufen werden. Am genauesten sind diese Verhältnisse am Milzbrandbacillus studiert, auch mikrochemisch; die Metachromasie (Rotfärbung mit Methylenblau), die das gequollene Ektoplasma dabei erleidet (Mc Fadyen[29], Schäffer[30], Behring & Much[31]) erklärt sich nach Heim[32] ganz einfach als Mucinreaktion.

In gewissen Kulturen (peptonisierende Bakterien, Pestbacillus) ist die Bildung einer schleimigen Intercellularsubstanz auch makroskopisch zu konstatieren, indem die Kulturmasse außerordentlich viskös und fadenziehend erscheint; in solchen Fällen ist die Intercellularsubstanz wohl nicht bloß als Stoffwechselprodukt aufzufassen, sondern geht aus den, besonders in nicht mehr ganz jungen Kulturen äußerst zahlreichen, abgestorbenen Individuen hervor. Eine analoge Entstehung, durch Verquellung und Verschmelzung abgestorbener Bacillen selbst, hat Unna[34] für den sogenannten Leprascheim im menschlichen Gewebe nachzuweisen vermocht. Eine ganz eigenartige feine netzartige Struktur der Intercellularsubstanz, die in der Nähe der Bakterienleiber oft große Aehnlichkeit mit Geißelbildungen hat, ist neuerdings beim Milzbrandbacillus von Hinterberger[35] beschrieben; auch Migula[36] hatte Schleimfäden beobachtet, die von der verquellenden Bakterienmembran ausgehen.

Literatur.

[1] Noetzel, Fortschr. d. Med., Bd. 14, 41. — [2] Pasquale, Zieglers Beiträge z. path. Anat., Bd. 12, 433. — [3] Zettnow, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 165, **1896**. — [4] Bunge, Fortschr. d. Med., Bd. 12, 462. — [5] Unna, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 3, 97, **1888**. — [6] Serafini, ref. Baumgartens Jahresber., **1888**, 102. — [7] Johne, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 19, 244. — [8] Klett, Inaug.-Diss. Gießen **1894**; ref. Baumgartens Jahresber., **1894**, 128. — [9] Kaufmann, Hyg. Rundschau, Bd. 8, 873, **1898**. — [10] Ölt, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 157, **1899**. — [11] Heim, Archiv f. Hyg., Bd. 40, 55, **1901**. — [12] Paulsen, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, 252, **1893**. — [13] Kern, ebd., Bd. 22, 166, **1897**. — [14] J. Boni, ebd., Bd. 28, 705, **1900**; Münch. med. Wochenschr., **1900**, No. 37. — [15] Migula, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1896**, 28. — [16] Babes, Zeitschr. f. Hyg., a) Bd. 9, **1890**; b) Bd. 20, 412, **1895**. — [17] Pane, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 289, **1898**. — [18] Danysz, Ann. de l'Inst. Pasteur, **1900**. — [19] Preisz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 44, 209; Bd. 47, No. 5. — [20] Bail, ebd., Bd. 46, No. 6; Fol. serolog., I, 402, **1909**. — [21] Eisenberg, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 34, No. 8; Bd. 45, No. 1, 2, 7; Bd. 49, No. 4 (Lit.). — [22] Sauerbeck, ebd., Bd. 50, No. 6, **1909**; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56; Bd. 63, No. 9, **1909**. — [23] Tsuda, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 46, No. 6; Bd. 48, No. 3. — [24] Bezzola, ebd., Bd. 48, No. 1. — [25] Day, ebd., Ref., Bd. 38, 784. — [26] Carapele & Gueli, ebd., Orig., Bd. 46, No. 7. — [27] Danysz, Ann. Inst. Pasteur, **1900**. — [28] Hlava, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32. — [29] Mc Fadyen, Journ. of comparat. pathol. and therap., **1903**, March. — [30] Schäffer, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 14, No. 6/7, **1904**. — [31] Behring & Much, Deutsche med. Wochenschr., **1904**, No. 1. — [32] Heim, Münch. med. Wochenschr., **1904**, No. 10. — [33] Hamm, a) Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 43, 287, **1907**; b) ebd., Bd. 46, No. 1, **1908**. — [34] Unna, ref. Baumgartens Jahresber., **1897**, 471. — [35] Hinterberger, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 417, **1901**; Bd. 45, Orig., No. 2, **1908**. — [36] Migula, System d. Bakt., 125.

VI. Geißeln. die Bewegungsorgane der Bakterien, wurden zuerst von F. Cohn[1] und R. Koch[2] an großen Spirillen in ungefärbtem Zustand im Trockenpräparat gesehen; neuerdings ist durch die Be-

obachtung mit dem REICHERTschen[3] Spiegelkondensor bei Dunkelfeldbeleuchtung die Möglichkeit gegeben, die Geißeln im lebenden Zustand und in voller Bewegung zu beobachten; merkwürdigerweise sind hierbei weniger die optischen und osmotischen Eigenschaften des Mediums als vielmehr die chemischen Eigenschaften der gelösten Stoffe maßgebend. Bakteriengeißeln lassen sich nur bei Anwesenheit von kolloiden Stoffen neben Salzen in der Lösung sichtbar machen. Eine allgemein brauchbare Färbungsmethode, mittelst deren die Geißeln aller, auch der kleinsten, eigenbeweglichen Bakterien dargestellt werden können, gab zuerst LÖFFLER[4] an; ihr Wesen besteht darin, daß die offenbar ganz eigenartig beschaffene, stark konzentrierte und sehr schwierig färbbare Substanz der Geißeln zunächst einem Beizungsprozeß unterworfen wird, worauf sie der Färbung sich als zugänglich erweist. Betreffs der technischen Einzelheiten sowie aller späteren Geißelfärbungsverfahren vgl. den Abschnitt „Methodik".

Nur eines dieser Verfahren mag seines theoretischen Interesses halber hier kurz erwähnt werden, die Darstellung der Geißeln durch Versilberung, nach VAN ERMENGEM[5], modifiziert nach HINTERBERGER[6a] eine Methode, welche mit gewissen photographischen Verfahren große Aehnlichkeit besitzt. Es handelt sich bei diesem Verfahren nicht einfach um Silberniederschläge auf Bakterien und Geißeln, sondern um eine echte chemische Verbindung (möglicherweise kolloidales Silber), wobei insbesondere der Bakterienkörper und die Geißeln eine verschiedene mikrochemische Reaktion zeigen (Beweis für die chemische Verschiedenheit des Ektoplasma vom Bakterienkörper!); die Geißeln erscheinen grauschwarz gefärbt, die Bakterienkörper orange bis dunkelbraun; auch entfärbt sich der Bakterienkörper im Goldbad viel stärker als die Geißeln, deren Substanz offenbar eine besonders starke Affinität zum Silber hat.

Die gefärbten Geißeln erscheinen als außerordentlich zarte, lange (stets den Dickendurchmesser des Bakteriums in ihrer Länge um ein Vielfaches übertreffende) wellenförmig gekrümmte Fäden, die außen stumpf enden, oft sogar mit etwas verdickten Enden. In manchen Kulturen (besonders des Rauschbrand- und Tetanusbacillus) vereinigen sich die von den Bakterien losgerissenen Geißeln zu größeren zopfartigen Gebilden (G e i ß e l z ö p f e n), die an Größe den einzelnen Bacillus ganz erheblich übertreffen und zuweilen selbst in ungefärbtem Zustand sichtbar sind (LÖFFLER[3], NOVY[7], KANTHACK & CONNELL[8], SAKHAROFF[9], MALVOZ[10].

Zahl und Anordnung der Geißeln ist bei den einzelnen Bakterienarten verschieden und bei jeder einzelnen konstant. MESSEA[11] stellt hiernach folgende Typen auf:

A t r i c h a; geißellose, unbewegliche Bakterien (z. B. Milzbrandbacillus).

M o n o t r i c h a; eine einzige Geißel an einem Pol (Choleravibrio).

A m p h i t r i c h a; eine Geißel an je einem Pole (manche Vibrionen).

L o p h o t r i c h a; mit einem Geißelbüschel an einem Pol (große Spirillen).

P e r i t r i c h a; Geißeln in verschiedener Anzahl rings um den Bakterienleib verteilt und auch von seinen Seiten entspringend (Typhusbacillus).

Desgleichen hat A. FISCHER[12] versucht, ein System aufzustellen, das den Verhältnissen der Geißeln und der Sporenbildung gleichzeitig Rech-

nung trägt. Doch macht Ferrier[13] auf Unregelmäßigkeiten bei der gleichen Art aufmerksam, so daß an eine strenge Durchführung solcher Systeme nicht zu denken ist.

Im Gegensatz zu der früher verbreiteten Anschauung, daß die Geißeln sehr fragile, nur in ganz jungen Kulturen nachweisbare Elemente seien, gelang es Hinterberger[6b] noch von 10 Monate bis 13 Jahre alten (selbstverständlich gut vor Austrocknung geschützten) Kulturen schöne Geißelpräparate zu erhalten; auch steht es nunmehr nach übereinstimmenden Befunden an verschiedenen Bakterien (A. Meyer[14], Pansini[15] und di Grandi[16]), fest, daß die Geißeln mit dem Alter der Kultur zu wachsen vermögen (noch bis zum 20. Tage), junge Bakterienindividuen haben zahlreiche, aber sehr dünne und kurze Geißeln, während ältere Individuen zwar weniger zahlreiche, aber stärker gewundene und dickere Geißeln zeigen.

Außer ihrer lokomotorischen Funktion haben die Geißeln noch bemerkenswerte Beziehungen zur Fixierung der spezifischen Agglutinine, wozu sie wahrscheinlich durch ihre starke Oberflächenentwickelung und die dadurch erleichterte Adsorption besonders befähigt sind: de Rossi[17] gelang es (beim Bac. typhi abd. und beim Subtilis), die Geißeln von den Bakterienleibern zu trennen (mittelst Schütteln und Zentrifugieren oder Filtration durch Berkefeld-Filter); die bakterienfreie, aber geißelhaltige Flüssigkeit hatte agglutininerzeugende und agglutininfixierende Eigenschaften; die Geißeln verhalten sich wie „freie Rezeptoren“ (M. Neisser und Shiga[18]). Die Agglutininbildung und -fixation ist aber nicht etwa ausschließlich an die Geißeln gebunden, sondern kommt auch den geißellosen Leibern zu; doch scheinen hier verschiedene Arten sich verschieden zu verhalten: während de Rossi[17] bei einer Varietät von Bact. coli, die bei 15°, nicht aber bei 37° Geißeln bildet, die geißellose Form nur sehr schwach agglutinierend fand, konstatierte Stephens[19], daß auch alte geißellos gewordene Laboratoriumskulturen des Typhusbacillus normal agglutinierten; beiläufig bemerkt, erfolgte bei diesem Stamm durch Tierpassage Regeneration der Geißeln.

Diese beiden, scheinbar so heterogenen Funktionen der Geißeln stehen in ätiologischem Zusammenhang zu der ektoplasmatischen Natur der Geißeln. Die Geißeln stellen, wie schon mehrfach betont, die äußersten, besonders differenzierten Teile des Ektoplasma dar; ihr direkter Ursprung von der Hülle bezw. Kapsel der Bakterien ist mehrfach direkt beobachtet worden, so von Babes[20], Bütschli[21a], Bunge[22], Zettnow[23] und Hinterberger[6a]. Im Innern der Geißel konnte Bütschli[21b] bei großen Spirillen einen Achsenfaden nachweisen, der mit dem Zelleib des Bakteriums in direkter Verbindung steht. Zettnow konstatierte, daß das Plasma an den Polen, am Ort der Insertion der Geißeln angehäuft ist. Fuhrmann[24] konnte sogar ein mit dem proximalen Teil der Geißel direkt in Verbindung stehendes Chromatinkorn im Zelleib nachweisen, das demnach dem Blepharoplast bei Protozoen entsprechen würde; schon Ernst[25] glaubte eine Verbindung der Geißeln mit seinen „metachromatischen Körnchen“ erkannt zu haben. Da, wo die Bakterienhülle als deutlich differenzierte Zellmembran auftritt, da läßt sich auch der Durchtritt des proximalen Teils der Geißeln durch die Zellmembran beobachten (Trenkmann[26], Fuhrmann[24]). — Auf festem Nährboden, wo die Bakterien ganz dicht

aneinander gelagert sind, bleiben jedenfalls die Geißeln dicht an die äußere Grenze des Ektoplasmas angeschmiegt und entfalten sich erst in flüssigen Medien. Wahrscheinlich sind die Geißeln ersetzbar.

Literatur.

[1] F. Cohn, Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, **1875**, 1, 2. — [2] R. Koch, ebd., 2, 3, **1877**. — [3] Reichert, Hyg. Rundschau, **1907**, Nr. 18; Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 43; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 51, 1, **1909**. — [4] Löffler, ebd., Bd. 7, 20, **1890**. — [5] Van Ermenghem, ref. ebd., Bd. 15, 969, **1894**. — [6] Hinterberger, a) ebd., Bd. 27, 597, **1900**; b) ebd., Bd. 36, 480, **1904**, und Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 21. — [7] Novy, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, Nr. 2. — [8] Kanthack & Connell, ref. Baumgartens Jahresber., **1897**, 225. — [9] Sakharoff, Ann. Inst. Pasteur, **1893**, 550. — [10] Malvoz, ebd., **1902**, 686. — [11] Messea, zit. nach Kruse in Flügges „Organismen", 3. Aufl., Bd. I, 65, **1896**. — [12] A. Fischer, Jahrb. f. wiss. Botanik, Bd. 27, Nr. 1. — [13] Ferrier, Arch. de méd. expér., T. 7, Nr. 1. — [14] A. Meyer, Flora, Bd. 86, **1899**, 428; ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, Nr. 10, **1900**. — [15] Pansini, ref. Baumgartens Jahresber., **1902**, 549. — [16] di Grandi, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 34, Nr. 2, **1903**. — [71] de Rossi, ebd., Bd. 36, u. 37, **1904**. — [18] M. Neisser & Shiga, Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 4. — [19] Stephens, Lancet **1905**, Nr. 4218. — [20] Babes, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 9, **1890**. — [21] Bütschli, a) Bau d. Bakterien, Leipzig **1890**; b) Arch. f. Protistenkunde, Bd. 1, 1, **1903**. — [22] Bunge, ref. Baumgartens Jahresber., **1894**, 445. — [23] Zettnow, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 24, 72, **1897**. — [24] Fuhrmann, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 25, Nr. 5—9, **1910**. — [25] Ernst, Verhandl. d. Ges. Deutscher Naturf. u. Aerzte, Hamburg **1905**, II, 2, 562. — [26] Trenkmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 8, 381, **1890**.

Allgemeine Biologie.

I. Abschnitt. Reine oder experimentelle Biologie.

C. Physikalisches Verhalten des Zelleibes der pathogenen Bakterien.

I. **Lichtbrechungsverhältnisse.** Die vegetativen Formen der pathogenen Bakterien zeigen, unter normalen Bedingungen, ein nur mäßiges Lichtbrechungsvermögen; die Sporen hingegen sind durch starke Lichtbrechung und intensiven, fetttropfenartigen Glanz (oft etwas ins Grünliche spielend) ausgezeichnet. Der schmale hellere Saum, der bei scharfer Einstellung des Mikroskops um jedes einzelne Individuum sichtbar wird, ist nicht etwa der Ausdruck einer Kapsel oder Hülle, sondern entsteht auf rein optischem Wege und ist in ganz ähnlicher Weise auch an unorganisierten kleinsten Körperchen wahrnehmbar. Im Gegenteil fand Klett[1] beim Milzbrandbacillus die Plasmahülle dunkel, also von geringerer Lichtbrechung, gegenüber den darin eingebetteten helleren einzelnen Bacillen. Die Zellmembran jedes einzelnen Milzbrandbacillus ist nach A. Fischer[2] stärker lichtbrechend als das Zellinnere; selbst in reinem Acid. carbol. liquefact. ($D_{15} = 1,55$), wo infolge des hohen Brechungsindex des Mediums das Zellinnere vollständig ausgelöscht erscheint und wo zartere Objekte (wie Cholera- und Typhusbacillen) aus dem gleichen Grunde vollständig unsichtbar bleiben, sind doch die Membrankonturen des Milzbrandbacillus deutlich sichtbar. (Nach Amann[3] enthält die Zellmembran des Milzbrandbacillus doppeltbrechende Elemente, wie sich aus dem pleochroïtischen Verhalten gefärbter Präparate in polarisiertem Licht ergibt.) Die Substanz der Geißeln muß gleichfalls

durch höheres Lichtbrechungsvermögen ausgezeichnet sein; Günther [4] gelang es zuweilen bei großen Spirillen, die Geißeln im lebenden Zustand, im hängenden Tropfen zu sehen.

II. **Osmotische Verhältnisse** (Plasmolyse und Plasmoptyse). Im Inneren des Zelleibes herrscht ein von der Natur und Konzentration der gelösten Stoffe abhängiger osmotischer Druck, der den Protoplasten an die Zellwand innig angeschmiegt erhält; unter normalen Verhältnissen befindet sich dieser Innendruck (die Turgorkraft des Zelleibes) im Gleichgewicht mit dem von außen auf die Zellmembran wirkenden osmotischen Druck des äußeren Mediums. Langsame Veränderungen dieses Außendruckes (durch allmähliche Konzentrationsveränderung des Nährmediums) können ohne morphologische Veränderung des Protoplasten ausgeglichen werden, teils durch Diffusion, teils durch kompensatorische zelleigene Steigerung der Turgorkraft (durch Bildung osmotisch wirksamer Stoffwechselprodukte, Säuren etc.). Bei starken und plötzlichen Veränderungen des osmotischen äußeren Druckes hingegen (insbesondere bei Uebertragung von einem Nährmedium auf ein anderes von gänzlich abweichender Konzentration) treten bemerkenswerte morphologische Veränderungen auf.

a) Plasmolyse, d. h. das Zurückweichen des Protoplasten von der Membran unter gleichzeitiger Kontraktion und Verdichtung zu einem oder mehreren stärker lichtbrechenden Körpern, kommt unter dem Einfluß wasserentziehender Mittel (Salzlösungen, Glyzerin) im äußeren Medium zustande. Vorbedingung ist dabei, daß die Membran „semipermeabel", d. h. für Wasser und den betreffenden gelösten Stoff in ungleichem Grade durchgängig ist: denn wenn das Salz mit gleicher Geschwindigkeit in das Zellinnere hinein diffundiert, wie das Wasser heraus, so steigt selbstverständlich auch der Innendruck sehr rasch und das Gleichgewicht ist wieder hergestellt, ohne daß Plasmolyse zustande käme.

Die einzelnen Bakterienarten verhalten sich in dieser Beziehung verschiedenen chemischen Stoffen gegenüber in sehr verschiedener Weise; so ist z. B. nach A. Fischer [2] (a. a. O. S. 8) der Milzbrandbacillus durch 2-proz. NaCl-Lösung überhaupt nicht plasmolysierbar, während Cholerabacillus, Typhusbacillus, Pyocyaneus in der gleichen Lösung sehr scharfe Plasmolyse zeigen. Dagegen zeigt der Milzbrandbacillus in lecithinhaltigen Medien (Podwyssozki und Taranuchin [5]), sowie in Blutserum (Baumgarten [6]) deutliche Plasmolyse. Unter sonst gleichen Umständen werden die älteren Bakterienzellen leichter und stärker plasmolysiert als die jüngeren, was durch A. Fischer [7] bei Clostridium butyricum direkt nachgewiesen ist und sich durch Abnahme der Turgorkraft der älteren Protoplasten erklärt. Hiermit stimmt auch die geringere Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Eintrocknen überein, welche die älteren plasmolysierten („Polkörner" oder „Arthrosporen" enthaltenden) Individuen im Vergleich mit den jungen „körnerlosen" Formen zeigen; für Cholerabacillen von A. Neisser [8] und M. Ficker [9], für Typhusbacillen von Buchner [10] und Pfuhl [11] nachgewiesen. Bei gewissen Bakterienarten treten plasmolytische Erscheinungen ganz spontan ohne künstlichen Eingriff, mit großer Regelmäßigkeit auf; auch hier sind es meist die jüngsten Individuen, die verschont bleiben. Hierher gehören die Polfärbung der Pestbacillen, der Hühnercholerabacillen und verwandter Arten, die „Chromatinbanden" und farblosen Lücken bei Tuberkel-, Lepra- und Diphtherie-

bacillen. Die Anordnung des kontrahierten Protoplasten erfolgt in diesen Fällen bei jeder Art mit einer gewissen Regelmäßigkeit und hat dementsprechend differential-diagnostische Bedeutung. —

Die Plasmolyse ist, als Reaktion des lebenden Protoplasten, nur bei lebenden Bakterien zu beobachten. Sie stellt zwar immer eine Läsion der Zelle dar, welche dieselbe für spätere schädliche Einwirkungen besonders empfindlich macht; jedoch bedeutet sie an und für sich keineswegs die Abtötung des Bakteriums. Vielmehr kann sich der kontrahierte Protoplast wieder ausdehnen und an die Zellwand anlegen, sowohl durch Auswaschen der Salze aus dem umgebenden Medium (wonach die Bakterienzelle sogleich wieder zu einer neuen Plasmolyse befähigt ist), als auch bei längerem Verweilen in der plasmolysierenden Salzlösung, indem dann allmählich auch das Salz in das Innere des Zelleibes diffundiert und den Innendruck steigert.

So fand A. Fischer [12] beim Cholera- und Typhusbacillus vollständigen Rückgang der Plasmolyse beim längeren Verweilen in KNO_3-, NaCl-, NH_4Cl- und Rohrzuckerlösungen, in konzentrierteren Lösungen erfolgte der Rückgang, der rascheren Diffusion entsprechend, in kürzerer Zeit, oft schon nach wenigen Minuten. Auch hier zeigt sich wieder, daß das Bakterienplasma für verschiedene Stoffe in sehr ungleichem Maße permeabel ist; so dringen z. B. nach A. Fischer [12] Osmiumsäure, Sublimat und 20-proz. Alkohol sehr schwer ein, weshalb eine Fixierung plasmolysierter Bakterien durch diese Reagentien nicht möglich ist; dagegen dringen Milchsäure und Glyzerin fast augenblicklich ein.

Die Geißeln werden ausnahmslos erst durch weit konzentriertere Lösungen plasmolysiert als die Leibessubstanz der Bakterien; auch ihre Plasmolyse kann durch längeres Verweilen in der wasserentziehenden Lösung rückgängig gemacht werden und so die zuerst sistierte Eigenbewegung wieder beginnen. Die Substanz der Geißeln ist also wasserärmer und konzentrierter als das Zellplasma. Deshalb ist auch die Schädigung der Eigenbewegung in Salzlösungen nicht als Indikator für die eingetretene Plasmolyse und die osmotische Spannung des Zellplasmas zu verwenden, wie dies Wladimiroff [13] wollte. Näheres darüber vgl. Flügges „Mikroorganismen" 3. Aufl. Bd. I, S. 91.

b) Als Plasmoptyse, Ausstoßung („Ausspeiung") des Zellplasmas aus der Zellmembran ist von A. Fischer [2] ein Vorgang beschrieben worden, der durch starke Erhöhung des Innendruckes im Zelleib gegenüber dem osmotischen Druck des Mediums zustande kommt und also das gerade Gegenteil der Plasmolyse darstellt. Das Phänomen beginnt, unter den noch zu besprechenden Versuchsbedingungen, mit einer Aufblähung der Bakterien, infolge des gesteigerten Innendruckes; dann tritt das Plasma in Form eines, dem Bacillus anliegenden, kleinen glänzenden Kügelchen aus, das sich durch Quellung langsam vergrößert. Für geißeltragende Bakterien nimmt A. Fischer an, daß die Durchtrittsstelle der Geißel durch die Membran, als locus minoris resistentiae, eine Prädilektionsstelle für den Plasmaaustritt abgebe; beim Cholerabacillus erfolgt derselbe stets polar, wodurch sonderbare Bilder von köpfchentragenden Bazillen entstehen. Nach einiger Zeit lösen sich die Plasmakügelchen von den Bacillen ab und schwimmen frei, in zitternder Molekularbewegung, umher.

Die Plasmoptyse kommt nach A. Fischer [2] unter folgenden beiden Hauptbedingungen zustande:

1) Beim plötzlichen Uebergang aus einem salzreichen in ein salzarmes Medium, z. B. aus 2-proz. NaCl-Lösung in Wasser. Die Bacillen haben in dem salzreichen Medium starke Mengen von Salz in ihr Protoplasma aufgenommen und stehen daher unter hohem osmotischen Innendruck; sinkt nun der Außendruck, der bisher mit dem inneren Druck im Gleichgewicht war, plötzlich auf Null, so platzt die Zelle. Begreiflicherweise tritt die Plasmoptyse im Wasser um so schneller ein, je längere Zeit die Bakterien vorher in der konzentrierten Salzlösung verweilt haben. Die zeitlichen Verhältnisse des Vorganges beweisen, daß die Exosmose aus dem Protoplasten viel langsamer erfolgen muß als die Endosmose.

2) Sehr merkwürdigerweise tritt nun aber Plasmoptyse auch bei Uebergang aus schwachen Salzlösungen in konzentriertere (aus 0,75-proz. in 2-proz. NaCl), bei längerem Verweilen in der letzteren ein, nachdem eventuell (z. B. beim Choleravibrio) Plasmolyse vorangegangen und wieder ausgeglichen ist. Diese Erscheinung steht auf den ersten Blick in Widerspruch mit den osmotischen Gesetzen, indem nicht einzusehen ist, wie unter diesen Versuchsbedingungen der osmotische Druck im Innern des Zelleibes durch bloße Diffusion höher werden kann als der Außendruck. A. Fischer [2] (a. a. O. S. 28 ff.) sucht dafür folgende Erklärung zu geben, auf der Beobachtung fußend, daß nur zylindrisch geformte Bakterien zu dieser Erscheinung disponiert sind, während Kugelformen fast völlig verschont bleiben: Zylindrisch geformte Bakterien bieten, im Vergleich mit Kugelbakterien, im Verhältnis zum gleichen Volumen eine bei weitem größere Oberfläche dar; die Diffusion erfolgt also rascher und der Druck im Innern des Zellleibes steigt rapider. Diese Bemerkung vermag nun sehr wohl den beobachteten Unterschied im Verhalten von Kokken und Bacillen zu erklären, aber sie ist ganz unfähig darzutun, wie es denn überhaupt möglich ist, daß der Innendruck unter diesen Verhältnissen jemals über den Außendruck steigt; die Vergrößerung der der Diffusion dargebotenen Oberfläche kann nur die Geschwindigkeit steigern, mit der im Zelleib derselbe maximale Druck erreicht wird, wie im äußeren Medium; aber niemals kann durch bloße Diffusion, und mag die Diffusionsfläche noch so sehr vergrößert werden, ein höherer Innendruck resultieren, als der Salzkonzentration des äußeren Mediums entspricht. Ganz unerklärlich bliebe hiernach auch die von A. Fischer selbst konstatierte Tatsache, das Plasmoptyse eintreten kann, trotzdem an der gleichen Zelle noch Plasmolyse fortbesteht. Ich glaube, daß die von A. Fischer beschriebene „Plasmoptyse bei Uebergang in konzentriertere Lösungen“ nur unter Annahme einer abnormen zelleigenen Turgorsteigerung des Protoplasten erklärt werden kann, wobei die hohe Salzkonzentration im Zelleib wahrscheinlich als Reiz wirkt. Bemerkenswert hierfür ist auch, daß v. Lingelsheim [14] starke Plasmoptyse auch in sehr salzarmer (0,05-proz.) Bouillon in älteren Cholerakulturen auftreten sah; wahrscheinlich waren hier, wie in den Versuchen von Emmerich und Saida [14a], deren Versuche über Bakterienauflösung durch Pyocyanase gleichfalls an Plasmoptyse erinnern, fermentartige Körper im Spiel. —

Bei Anwesenheit von geeignetem Nährmaterial verfallen die Bakterien weniger leicht der Plasmoptyse: schon 1-proz. Pepton genügt, um dieselbe vollständig hintanzuhalten. In welcher Weise dieser „kräftigende“ Einfluß

der Ernährung zu denken ist, ob durch Verstärkung der Zellmembran oder Veränderung ihrer Permeabilität, ist vorläufig nicht festzustellen. — Ueberhaupt zerfallen auch unter den ungünstigsten Umständen, selbst bei starker Plasmoptyse, nie alle Bakterien; ein bestimmter Bruchteil (in A. Fischers Versuchen etwa die Hälfte) der Bakterien bleibt intakt. Es findet also eine osmotische Selektion statt, wobei sicherlich sehr verschiedene Momente (vor allem wohl das Alter) für die verschiedene Widerstandsfähigkeit der einzelnen Individuen mitbestimmend wirken. Nach v. Lingelsheim [14] (a. a. O. S. 144) findet auch eine allmähliche Anpassung an andere, der betreffenden Bakterienart früher ungewohnte Salzkonzentrationen statt.

Jedenfalls ist die Plasmoptyse als eine weit schwerere Läsion der Bakterienzelle anzusehen, als die Plasmolyse, weil bei ersterer der ausgestoßene nackte Protoplast, jeglichen Schutzes bar, den destruktiven Einflüssen des Mediums preisgegeben ist, und, wie sich durch Beobachtung direkt feststellen läßt, durch Quellung allmählich völlig zerstört und aufgelöst wird. Werden jedoch die ausgestoßenen Protoplasten wieder unter günstige Ernährungsbedingungen gebracht, so ist es wahrscheinlich, daß ein Teil derselben durch Membranbildung sich wieder zu normalen Bakterienzellen regenerieren kann. Dafür spricht die Tatsache, daß die sonderbaren „körnigen“ Degenerationsprodukte der Cholerabacillen beim Pfeifferschen Phänomen, sowie der Pestbacillen in Bubonen (bei deren Entstehung, wenigstens in den ersten Phasen, die Plasmoptyse wahrscheinlich eine Rolle spielt; vgl. unten), eine Zeitlang ihre Lebens- und Regenerationsfähigkeit in Kulturen behalten. — Es darf übrigens nicht verschwiegen werden, daß einige Autoren (A. Meyer und Leuchs [13a]) überhaupt die Realität der als „Plasmoptyse“ gedeuteten Erscheinung leugnen und dieselbe auf Artefakte zurückführen; demgegenüber hält jedoch A. Fischer [4b] an seiner ursprünglichen Deutung fest.

Diese eingehende Behandlung der osmotischen Verhältnisse möge mit der praktischen Bedeutung entschuldigt werden, welche diese Tatsachen neuerdings für eminent wichtige Fragen der Lehre von den pathogenen Bakterien erlangt haben. So wirft von Lingelsheim [14] mit Recht die Frage auf, ob denn der übliche Salzgehalt (0,5 Proz.) der Nährmedien nicht zu hoch gegriffen sei; im infizierten Organismus, zumal in den Gewebsspalten, wo die Salze zum großen Teil in osmotisch unwirksamer Weise gebunden sind, stehen die pathogenen Bakterien gewiß unter niedrigerem osmotischen Druck. Bei Uebertragung auf das salzreichere Nährsubstrat können sich nun Schwierigkeiten für diejenigen Bakterien ergeben, die, ihrem Chemismus gemäß, nicht in der Lage sind, durch schnelle Produktion osmotisch wirksamer Stoffe ihren Turgor zu steigern. Hierher gehören nach von Lingelsheim z. B. die Tuberkelbacillen mit ihrem starken Gehalt an osmotisch unwirksamem Material (Fette und Wachs); es ist in der Tat auffallend, daß diese in ihrer Ernährung sonst relativ anspruchslosen Bacillen so schlecht auf den gewöhnlichen glyzerinfreien Nährböden fortkommen, und Autor glaubt den günstigen Einfluß des Glyzerins darin zu finden, daß es bei seiner großen Penetrationsfähigkeit rasch das osmotische Gleichgewicht herstellt.

Eine ganz besondere Berücksichtigung beanspruchen die osmotischen Verhältnisse, nachdem von Baumgarten [6], Walz [15] und

A. Fischer [2] versucht worden ist, die bakterizide Wirkung des Serums durch rein osmotische Störungen zu erklären. In der Tat konnte Holzinger [15a] nachweisen, daß in Nährlösungen, die von osmotischen Strömungen durchzogen werden, kein Bakterienwachstum stattfindet und die Keime binnen 2 Tagen abgestorben sind. Auch ist es ja ohne Zweifel, daß der Bakterienzerfall im Serum teilweise unter dem Bilde osmotischer Störungen erfolgt: auch lassen selbst die von gegnerischer Seite ganz unbefangen gegebenen Beschreibungen und Abbildungen (vgl. z. B. Rosatzin [16], Radzievski [17]) ganz unzweideutig Plasmolyse und Plasmoptyse erkennen. Aber, wie von Lingelsheim [11] mit Recht betont, sind es nur die ersten Phasen des Prozesses, in denen Uebereinstimmung zwischen den Vorgängen in Salzlösungen und im Blutserum besteht: dann verschärfen sich die Gegensätze immer mehr. Auch muß nochmals daran erinnert werden, daß die osmotischen Störungen nicht gleichbedeutend mit Abtötung sind; es genügt also in vergleichenden Versuchen mit Blutserum und Salzlösungen nicht, sich auf die mikroskopische Untersuchung zu beschränken; unbedingt muß auch die Lebensfähigkeit der so veränderten Formen auf kulturellem Wege geprüft werden. Ein Vergleich zwischen der bakteriziden Wirkung von Serum und isotonischer Salzlösung ergibt aber nach von Lingelsheim ganz unzweideutig, daß die Serumwirkung sich nicht auf osmotische Störungen zurückführen läßt; auch ist der Einwand Baumgartens, daß bei Uebertragung der Mikroben aus dem Serum auf das salzärmere Kulturmaterial massenhaftes Absterben durch Plasmoptyse eintrete, nach Klimoffs [18] Versuchen als widerlegt zu erachten. Ferner hat von Lingelsheim gezeigt, daß die bakterizide Wirkung des Serums, weit entfernt durch Salzzusatz oder Einengung der Flüssigkeitsmenge gesteigert zu werden, wie es nach der osmotischen Theorie der Fall sein müßte, durch diese Eingriffe eine erhebliche Einbuße erleidet. Endlich ist durch Hegeler [19] und Trommsdorff [20] erwiesen, daß die bakterizide Wirkung des aktiven Serums auch unter Versuchsbedingungen eintritt, wo jede osmotische Störung absolut ausgeschlossen ist. —

III. **Eigenbewegung** findet sich besonders häufig bei Spirillen und Vibrionen, ferner bei vielen Bacillen und bei einigen Kokken und Sarcinen. Das Vorhandensein oder Fehlen der Eigenbewegung bildet ein sehr konstantes und differential-diagnostisch wichtiges Merkmal. Jedoch hat Preisz [20a] am Bacillus der Pseudotuberkulose der Nagetiere nachgewiesen, daß einzelne Individuen der gleichen Kultur Eigenbewegung besaßen, während andere völlig unbeweglich waren. In zweifelhaften Fällen ist es nicht immer leicht, die Frage zu entscheiden, ob ein gegebenes Bacterium eigenbeweglich ist oder nicht; so war es in den letzten Jahren eine vielumstrittene Frage, ob der Pestbacillus mit Lokomotion begabt sei oder nicht, eine Frage, die jetzt endgültig in negativem Sinne entschieden ist.

Rätselhaft ist auch jetzt noch die Natur der Beweglichkeit der Tuberkelbacillen bei der Arloing und Courmontschen Serumdiagnose der Tuberkulose: während Bendix [21] die Frage nach der Natur dieser Bewegung noch offen läßt, gelangt Fränkel [22] zu dem Schluß, daß es sich jedenfalls nicht um eine durch Geißeln vermittelte Lokomotion, sondern nur um eine (aus allerdings unbekannten Gründen) außerordentlich gesteigerte „Molekularbewegung“ handelt: diese letztere Deutung ist

nicht ohne Analogie, da PODWYSSOZKI & TARANUCHIN [5] beim Milzbrandbacillus ebenfalls unter außergewöhnlichen Bedingungen (auf Lecithinnährboden) eine auffallend starke „Molekularbewegung“ des Bacillus innerhalb der Plasmahülle konstatierten.

In solchen zweifelhaften Fällen empfiehlt es sich, die Versuchsbedingungen möglichst zu variieren, und insbesondere die Bakterien bei ihrem Temperaturoptimum und in zusagender Nährlösung (Bouillon) im hängenden Tropfen zu beobachten. Daneben ist natürlich auch der positive Ausfall der Geißelfärbung beweisend; auch hierbei hat man sich indessen vor fehlerhafter Deutung gewisser Bilder (Silberniederschläge!) in acht zu nehmen, wie ja gewisse Autoren auch beim Pestbacillus fälschlicherweise „Geißeln“ nachgewiesen haben wollten.

Art und Intensität der Bewegung ist bei verschiedenen Arten sehr verschieden; neben Ortsveränderung findet sich oft noch Biegung des Bakterienleibes und Drehung um die Längsachse; daneben, besonders bei Spirillen, Schrauben- und Wirbelbewegungen. Mit dem Alter der Kultur nimmt die Intensität der Bewegung ab; desgleichen verlieren aërobe Bakterien ihre Bewegung bei der Sporulation, während anaërobe auch in sporentragendem Zustand eigenbeweglich bleiben können. —
GABRITSCHEWSKY [23] hat die Geschwindigkeit der Fortbewegung in Kulturen bei verschiedenen Arten vergleichend zu bestimmen gesucht und fand auf diese Weise Werte bis 6 mm pro Stunde. Wohl zu unterscheiden von diesem Fortkriechen in einer Richtung ist die wirkliche Geschwindigkeit bei der schwärmenden Bewegung im hängenden Tropfen: dieselbe erreicht viel höhere Werte und geht sicher, z. B. bei Cholerabacillen, bis 0,1—0,2 mm per Sekunde. Andere quantitative Bestimmungen siehe bei CARNOT & GARNIER [23a] und STIGELL [23b]. GABRITSCHEWSKY bespricht auch die Möglichkeit, bestimmte Bakterien, dank ihrer größeren Eigenbeweglichkeit, aus Gemischen herauszuzüchten; praktische Anwendung hat dies z. B. in der Peptonwasservorkultur der Cholerabacillen aus Faeces erlangt, sowie auch in der ursprünglichen KOCHschen Methode, wobei eine geringe Menge Cholerastuhl auf bouillongetränkte Leinwand gebracht wurde und die Cholerabacillen sich nach einigen Stunden in der Peripherie in Reinkultur vorfanden.

Bei obligat aëroben Bakterien ist die Anwesenheit freien Sauerstoffs notwendige Vorbedingung zum Zustandekommen der Eigenbewegung; jedoch sind verschiedene Bakterienarten auf sehr verschiedene optimale Sauerstoffspannungen abgestimmt, wie sich durch ENGELMANNS [24] „Bakterienmethode“ und durch BEIJERINCKS [25] „Atmungsfiguren“ zeigen läßt; das große Sauerstoffbedürfnis und dadurch bedingte Oberflächenwachstum des Choleravibrio wird in der Peptonwasserkultur praktisch zur Diagnose verwertet. — Auf ungünstigem Nährsubstrat bleibt die Eigenbewegung aus; unter den chemischen Schädigungen ist Geißelplasmolyse sowie Giftwirkung (z. B. 0.1 Proz. Karbolsäure) zu nennen; bei Morphinisierung beobachtete FUHRMANN [25a] zuerst Verkleben, später körnigen Zerfall der Geißeln. Durch spezifisches Serum tritt Verlangsamung der Lokomotion ein, und zwar bei viel höheren Verdünnungen als die Agglutination (LJACHOWETZKY [25b]). Endlich wirken abnorm hohe und tiefe Temperaturen schädigend und sistierend auf die Lokomotion; LEHMANN & FRIED [26] fanden, daß die Kältestarre nur vorübergehend, die Wärmestarre (bei 49°) dagegen irreparabel ist. Temperaturgrenzen und

-optimum fallen meist mit den später zu besprechenden Werten, die für das Wachstum gelten, zusammen.

Eine auffallende Ausnahme hiervon konstatierten Mironesco & Günther [26a] an einem aus Milch gezüchteten, ungemein typhusähnlichen Bacillus: derselbe zeigte bei 10° und 23° lebhafte Eigenbewegung, erwies sich dagegen oberhalb 34° als vollständig unbeweglich, obwohl im übrigen das Wachstum bei Bruttemperatur sogar etwas üppiger war.

Eine andere Inkongruenz zwischen optimalen Bedingungen des Wachstums und der Eigenbewegung ist von Schottelius & Wasserzug [27] für den Prodigiosus konstatiert, indem sie denselben besonders bei saurer Reaktion beweglich fanden, die ihm sonst nicht gerade förderlich ist; indessen ist diese Ausnahme vielleicht nur scheinbar und erklärt sich durch das Ausbleiben der Schleimbildung bei saurer Reaktion.

Viele chemische Stoffe üben einen bewegungsrichtenden Einfluß aus, indem die Bakterien entweder zu dem Orte der höheren Konzentration angezogen (positive Chemotaxis) oder von demselben abgestoßen werden (negative Chemotaxis). In positivem Sinne wirken unter anorganischen Körpern besonders Kaliumsalze, unter organischen besonders Pepton: negativ chemotaktisch wirken starke Säuren und Alkalien, sowie stark konzentrierte Salzlösungen. Im allgemeinen sind es die für die Bakterien günstigen Nährstoffe, die positiv chemotaktisch wirken, während schädliche Momente meist eine abstoßende Wirkung ausüben. Doch trifft diese teleologische Auffassung keineswegs durchgängig zu; insbesondere kommt dem Glyzerin, das ein trefflicher Nährstoff für Bakterien ist, keinerlei chemotaktische Wirkung zu, während andererseits starke Gifte wie 0,5 ‰ Sublimatlösung, oft keine repulsive Wirkung äußern. Auch verhalten sich die verschiedenen Bakterienarten der gleichen Substanz gegenüber in sehr differenter Weise. — Näheres über Chemotaxis und verwandte Erscheinungen bei Pfeiffer [28] und in Flügges „Mikroorganismen", 3. Aufl., Bd. 1, S. 160 ff.

Beim Leben der pathogenen Mikroben im infizierten Organismus spielt die Chemotaxis wahrscheinlich eine große Rolle, so z. B. bei der Ansiedelung von Bakterien an gewissen Prädilektionsstellen, in bestimmten Geweben etc. —

Ali-Cohen [29] versuchte, jedoch ohne sonderlichen praktischen Erfolg, die Chemotaxis zur Isolierung bestimmter pathogener Bakterien aus Gemischen, unter anderem zur Choleradiagnose zu verwenden.

Lortet [29a] fand, daß bewegliche Bakterien unter dem Einfluß eines Induktionsstromes sich mit ihrer Längsachse in die Stromrichtung einstellen, wobei ihre Eigenbewegung fast völlig sistiert wird, aber nach dem Aufhören des Stromes sofort wieder beginnt; unbewegliche und tote Bakterien zeigen das Phänomen nicht. Dagegen ist der bewegungsrichtende Einfluß des konstanten galvanischen Stromes rein physikalischer Natur und wird ebenso wie bei Bakterien auch an unorganisierten kleinsten Körperchen beobachtet (Bill [29b]).

IV. **Lichtentwickelung** findet sich insbesondere bei gewissen Bakterien des Meerwassers (die am Zustandekommen des Meerleuchtens beteiligt sind); Molisch [32] fand Leuchtbakterien sehr häufig auf Seefischen und Fleisch; differential-diagnostisch interessant ist das von Dunbar und Kutscher [30] beschriebene Leuchten choleraähnlicher Wasservibrionen,

während die seinerzeit von RUMPEL[31] behauptete künstliche Heranzüchtung leuchtender Kulturen des echten Choleravibrios auf einem Irrtum beruht. — FRIEDBERGER & DOEPNER[31a] konstatierten die merkwürdige Tatsache, daß die Lichtemission von Leuchtbakterien durch vitale Konkurrenz mit Schimmelpilzen erheblich erhöht wird, und zwar nicht etwa bloß infolge von Veränderung der Reaktion des Mediums (exakte photometrische Messungen). Durch Aether- und Chloroformnarkose wird das Leuchtvermögen vorübergehend paralysiert, nicht aber durch Agglutination (BALLNER[31b]).

V. **Das spezifische Gewicht** der Kulturmasse der Bakterien ist zuerst von RUBNER[32a] nach pyknometrischer Methode durch Wägung von mit der Kulturmasse erfüllten Kapillarröhrchen bestimmt worden und fand sich durchgängig größer als 1. Dies war von vornherein zu erwarten, nachdem schon durch BOLTON[33] bekannt geworden, daß unbewegliche Bakterien in ruhendem Wasser sich langsam absetzen. Die RUBNERsche Methode bestimmt jedoch nicht eigentlich das spezifische Gewicht der Bakterienleiber selbst, sondern dasjenige der ganzen Kulturmasse plus Intercellularsubstanz, Detritus etc.; diese Fehlerquelle suchten ALMQVIST[34] und STIGELL[34b] zu vermeiden, indem sie Bakterien in passenden Emulsionsflüssigkeiten (NaJ-Lösungen) von bekanntem spezifischen Gewicht zentrifugierten oder ihre Schwebefähigkeit beobachteten; war das spezifische Gewicht der Bakterien gleich dem der Emulsionsflüssigkeit, so blieb die Bildung eines Bodensatzes aus. Auf diese Weise gelang auch der Nachweis, daß die Sporen (des Heubacillus) schwerer sind als die vegetativen Formen. In den Resultaten STIGELLS ist bemerkenswert, daß Kulturhäutchen in Bouillon leichter sind (0,887 bis 0,965) als Kulturen auf Agar (1,130—1,315). Wegen der Verschiedenheit des spezifischen Gewichts lassen sich verschiedene Bakterienarten durch Zentrifugierung voneinander trennen (KRZYZONOWSKA[35]). Diese Autorin sowie ZIKES[36] fanden ferner, daß die Sedimentierung durch Zusatz feiner Pulver (Infusorienerde, Tierkohle etc.) bedeutend vervollkommnet werden kann; viele (besonders bewegliche) Bakterien, die sonst leicht der Beobachtung entgehen, lassen sich auf diese Weise in Flüssigkeiten nachweisen; die Sedimentierung wird um so vollständiger, je langsamer sie erfolgt. — Einen anderen Kunstgriff zur Beschleunigung der Sedimentierung wandte STRASBURGER[37] mit Erfolg an, indem er durch Alkoholzusatz das spezifische Gewicht der zu zentrifugierenden Flüssigkeit verringerte.

Literatur.

Lichtbrechungsverhältnisse. [1] KLETT, ref. Baumgartens Jahresber., **1894**, 128, 130. — [2] A. FISCHER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35, 37, **1900**. — [3] AMANN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, 775, **1893**. — [4] GÜNTHER, Einführung in das Studium der Bakteriologie, 3. Aufl., S. 74.

Osmotische Verhältnisse (Plasmolyse und Plasmoptyse). [4a] A. FISCHER, Vorlesungen über Bakteriologie, 2. Aufl., **1903** und Ber. d. dtschen bot. Ges., Jahrg. 24, Nr. 2. — [5] PODWYSSOZKI & TARANUCHIN, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 158 f. — [6] BAUMGARTEN, Orig.-Ref.: Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 387, **1900**. — [7] A. FISCHER, Ber. d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss., Math.-phys. Kl., **1891**, 62. — [8] A. NEISSER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 4, 165. — [9] M. FICKER, ebd., Bd. 29, **1898**. — [10] BUCHNER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 4, 353, **1888**. — [11] PFUHL, ebd., Bd. 4, 769, **1888**. — [12] A. FISCHER, Untersuchungen über Bakterien, Berlin **1894**, 9 ff. — [13] WLADIMIROFF, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 10, 89; Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. 7, 524. — [13a] LEUCHS, Arch. f. Hyg., Bd. 54, 408. — [14] VON LINGELSHEIM, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 37, 136, **1901**. — [14a] EMMERICH & SAIDA,

Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 976, **1900**. — [15] Walz, Orig.-Ref.: Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 385, **1900**. — [15a] Holzinger, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 21, Nr. 8 u. München. med. Wochenschr., **1909**, 2364. — [16] Rosatzin, zit. nach A. Fischer [2], 5. — [17] Radzievsky, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 34, 442, **1900**; Bd. 37, 13, **1901**. — [18] Klimoff, ebd., Bd. 37, 120, **1901**. — [19] Hegeler, ebd., Bd. 37, 115, **1901**. — [20] Trommsdorff, Arch. f. Hyg., Bd. 39, 31, **1900**.

Eigenbewegung. [20a] Preisz, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1894**, Nr. 4. — [21] Bendix, Dtsche med. Wochenschr., **1900**, 224. — [22] C. Fränkel, Hyg. Rundsch., **1900**, 632. — [23] Gabritschewsky, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35, 104, **1900**. — [23a] Carnot & Garnier, Compt. rend. soc. biol., Paris **1902**, 748 u. 860. — [23b] Stigell, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 45, Nr. 3, **1908**. — [24] Engelmann, Bot. Ztg., **1881**, 441; **1882**, 338; **1888**, 696. — [25] Beijerinck, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15, 44, **1894**. — [25a] Fuhrmann, ebd., II. Abt., Bd. 25, Nr. 5—9, **1910**. — [25b] Ljachowetzky, ref. ebd., I. Abt., Bd. 38., Nr. 13 14, **1906**. — [26] Lehmann & Fried, Arch. f. Hyg., Bd. 46, **1903**. — [26a] Mironesco, Hyg. Rundsch., **1899**, 961. — [27] zit. nach Kruse in Flügges „Mikroorganismen“, 3. Aufl., Bd. 1, 489, **1896**. — [28] Pfeiffer, Ueber chemotakt. Bewegungen von Bakterien etc. — [29] Ali Cohen, ref. Baumgartens Jahresber., **1893**, 354. — [29a] Lortet, Compt. rend. de l'acad. d. sc., **1896**, I, 892. — [29b] Bill, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 257, **1899**.

Lichtentwickelung. [30] Dunbar & Kutscher, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, (I. Abt.), 44, **1894**. — [31] Rumpel, Berl. klin. Wochenschr., **1895**. — [31a] Friedberger & Doepner, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 43, Nr. 1, **1907**. — [31b] Ballner, ebd., II. Abt., Bd. 19, 572, **1907**. — [32] Molisch, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., **1905**, Bd. 14, S. 418 u. 528.

Spezifisches Gewicht. [33] Rubner, Arch. f. Hyg., Bd. 11, 384. — [34] Bolton, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1, 72, **1886**. — [34a] Almqvist, ebd., Bd. 28, 321, **1898**. — [34b] Stigell, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 45, 487, **1908**. — [35] u. [36] ref. ebd., Bd. 27, 627 f., **1900**. — [37] Strasburger, München. med. Wochenschr., **1900**, 533.

D. Chemische Beschaffenheit des Zelleibes der pathogenen Bakterien.

I. **Quantitative chemische Zusammensetzung.** Als Material zur Analyse verwendet man am besten die von Oberflächenstrichkulturen ohne Verletzung des Substrats vorsichtig abgehobenen Bakterienleiber. Nencki versuchte, in seinen ältesten analytischen Untersuchungen, die Bakterienleiber aus flüssigen Nährsubstraten durch Koagulation mittels Salzsäurezusatz und Aufkochen zu gewinnen; jedoch mußten eiweißhaltige Nährböden hierbei vermieden werden. Auf praktischere und schonendere Weise könnte man die Bakterienleiber aus Kulturflüssigkeiten durch Zentrifugieren gewinnen.

Die älteren Analysen, welche ohne genaue Angabe und Variierung der Versuchsbedingungen ausgeführt worden waren, haben aus sogleich zu erwähnenden Gründen viel von ihrer Bedeutung verloren: Literatur und tabellarische Zusammenstellung der Analysenresultate siehe bei Kruse [1] und Nicolle & Alilaire [2]. Als einziges gemeinsames Resultat aller dieser älteren Analysen ergab sich ein sehr bedeutendes Ueberwiegen der stickstoffhaltigen Stoffe (Eiweiß) gegenüber den stickstofffreien Substanzen (während bei den Schimmelpilzen das Verhältnis gerade umgekehrt ist). Im übrigen aber bestanden zwischen den Analysen verschiedener Spaltpilze, ja selbst zwischen verschiedenen Analysen des gleichen Bakteriums, ganz ungeheure Differenzen, wie sie sonst, zumal bei so nahe verwandten Lebewesen, nicht bekannt sind. Erst die grundlegenden Untersuchungen Cramers [3] haben Licht in diese Verhältnisse gebracht: es ist dadurch erwiesen, daß „von einer typischen Zusammensetzung der Bakterien in dem Sinne, wie sie für höher organisierte Wesen bekannt ist, nicht die

Rede sein kann, sondern daß dieselbe in hohem Maße selbst bei einem und demselben Bacillus schwankt, indem sie bis zu einem gewissen Grade ganz von der Zusammensetzung des Nährmaterials abhängt".

An einer Reihe von Bakterien (Choleravibrio, PFEIFFERS Kapselbacillus, FRIEDLÄNDERS Pneumoniebacillus, Rhinosklerombacillus, Prodigiosus) erwies CRAMER, daß der Gehalt des Bakterienleibes an Trockensubstanz, Asche, Eiweißkörpern und stickstofffreien Stoffen von dem des Nährsubstrats abhängt und sich mit dem letzteren in gleichem Sinne ändert. So ergab z. B. der Choleravibrio bei Züchtung in gewöhnlicher 1-proz. DAMENscher Sodabouillon nur 8 Proz. Asche (auf Trockensubstanz bezogen), während sein Aschegehalt bei Züchtung in salzreicheren Medien bis auf 30 Proz. stieg; ferner war auch das quantitative Verhältnis der einzelnen Aschenbestandteile untereinander durchaus parallel dem Verhalten des Nährmediums, so daß z. B. aus den mit NaCl oder Phosphaten künstlich versetzten Nährlösungen entsprechend Kulturen mit sehr chlor- und phosphatreichen Aschen heranwuchsen. Desgleichen betrug der Eiweißgehalt des Choleravibrio in Bouillon 65 Proz. der Trockensubstanz, während er in der rein mineralischen USCHINSKYschen Nährlösung nur 45 Proz. betrug. Diese Ergebnisse wurden von LYONS[4], mit besonderer Berücksichtigung der stickstofffreien Substanzen, vollauf bestätigt. — Auch das Alter der Kultur und die Wachstumstemperatur haben nach CRAMER einen deutlichen Einfluß auf die quantitative Zusammensetzung des Bakterienleibes; bei Bruttemperatur ist der Trockengehalt, wohl infolge der vermehrten Produktion organischen Materials bei dem üppigeren Wachstum größer als bei 22°; desgleichen ist der Trockengehalt in jungen Kulturen größer als in alten (was mit den Differenzen im plasmolytischen Verhalten junger und alter Individuen durchaus übereinstimmt!). — Der Eiweißgehalt der Bakterien auf den gewöhnlichen festen Nährböden erwies sich, in Uebereinstimmung mit den älteren Forschungsresultaten, als ein sehr hoher, bis 80 Proz. der Trockensubstanz. Der Eiweißgehalt des Bakterienleibes steigt mit zunehmendem Stickstoffgehalt des Nährbodens nicht proportional, sondern langsamer und nur bis zu einem gewissen Punkte, über den hinaus keine weitere Anreicherung möglich ist; ähnliche Verhältnisse gelten auch für die anderen Bestandteile des Zelleibes. Ueppiges Wachstum und hoher Eiweißgehalt brauchen übrigens keineswegs zusammenzufallen; so ist z. B. auf 5-proz. Traubenzucker-Agar, verglichen mit zuckerfreiem Agar von gleichem Peptongehalt (1 Proz.), der relative Eiweißgehalt der Kultur geringer, weil, trotz gleichem Stickstoffgehalt im Nährboden, doch für das Einzelindividuum im zuckerhaltigen Agar, wo die geerntete Kultur eine üppigere ist, nur eine geringere Eiweißmenge verfügbar bleibt.

Die Bakterien besitzen also in sehr hohem Grade die Fähigkeit, ihre quantitative chemische Zusammensetzung derjenigen des Nährsubstrats anzupassen; offenbar eine für die Bakterien außerordentlich zweckmäßige Fähigkeit, die sie so recht zu ihrer Rolle im Haushalt der Natur geeignet macht, große Mengen verschiedenartiger Stoffe, die zudem noch während des Zersetzungsprozesses ihre Konzentration und sonstige chemische Beschaffenheit ändern, in kürzester Zeit zu zerlegen; insbesondere kommt diese Anpassungsfähigkeit den fakultativ pathogenen Bakterien zu gute, wenn sie eine so tiefgreifende Veränderung der Lebensbedingungen durchmachen müssen, wie sie der

Wechsel vom saprophytischen Leben (z. B. im Wasser) und parasitischer Existenz (z. B. im Darm und in den Körpersäften) notwendig mit sich führt. —

Wenn nun auch die quantitative chemische Zusammensetzung jeder einzelnen Bakterienart in sehr weiten Grenzen variabel ist, so muß doch trotzdem für jede Art eine ganz spezifische chemische Charakteristik angenommen werden; dies ergibt sich mit Sicherheit aus der konstanten Produktion ganz spezifischer Produkte (Fermente, Gärprodukte, Gifte, spezifische Leibessubstanzen), auf deren Existenz und absoluten Spezifität ja die ganze Differentialdiagnose und Serumtherapie in der praktischen Bakteriologie beruht (cf. Kapitel: Spezifität). — Für den direkten Nachweis einer solchen spezifischen chemischen Charakteristik der Arten ist der von Ditthorn & Woerner[5] erhobene Befund eines besonders hohen Phosphorgehalts bei Meningokokken von Bedeutung: diesen hohen Gehalt an Phosphor beziehen die Meningokokken bei ihrer parasitischen Existenz vielleicht aus den Phosphaten des Zentralnervensystems.

Was die Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung der Sporen und vegetativen Formen anbelangt, so ist darüber bei Bakterien nur wenig bekannt; Dyrmont[6]) fand beim Milzbrandbacillus den Eiweißgehalt der Sporen weit größer als den der vegetativen Zellen. Bei Schimmelpilzen ist diese Frage von Cramer[7] sehr gründlich untersucht; hiernach enthalten die Sporen über 60 Proz. Trockensubstanz und fast alles Wasser nur hygroskopisch gebunden; der Kern der Spore scheint ein höchst konzentrierter, wasser- und salzarmer Eiweißkörper zu sein, während die Hülle aus sehr hygroskopischen Extraktivstoffen und Cellulose besteht. Diese Ergebnisse würden, wie noch später auseinander gesetzt werden soll, die hohe Widerstandsfähigkeit der Sporen vollständig erklären. Indessen bleibt es doch zweifelhaft, ob es gestattet ist, diese Ergebnisse, die an Schimmelpilzen gewonnen sind, ohne weiteres auf Bakterien zu übertragen. —

Literatur.

[1] Kruse, Allg. Mikrobiologie. Bd. 1, 53 ff., Leipzig (Vogel) **1911**. — [2] Nicolle & Alilaire, Ann. Inst. Pasteur, **1909**, 7. — [3] Cramer, Archiv f. Hygiene, Bd. 12, 157; Bd. 13, 76; Bd. 16, 171; Bd. 22, 167; Bd. 28, Nr. 1. — [4] Lyons, ebd., Bd. 28, 30. — [5] Ditthorn & Woerner, Hyg. Rundsch., **1909**, Nr. 1. — [6] Dyrmont, Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 21, 309. — [7] Cramer, Archiv f. Hygiene, Bd. 13, 71; Bd. 20, 197.

II. **Die einzelnen chemischen Bestandteile des Zelleibes der pathogenen Bakterien.** 1. Eiweißköper verschiedener (und zum Teil von einer von den gewöhnlichen bekannten Albuminaten durchaus abweichenden) Konstitution wurden von Nencki[1] aus den Milzbrandbacillen, von Brieger[2] aus den Pneumoniebacillen, von Hammerschlag[3] und v. Hofmann[4], sowie von London und Rivkind[4a] aus den Tuberkelbacillen isoliert und chemisch näher charakterisiert. Letztere Autoren fanden das von ihnen untersuchte Eiweiß, nach seinem Aufbau, ähnlich den sonst bekannten Eiweißkörpern mit mittlerem Diaminsäuregehalt. Das von Horawitz-Wlassowa[5] untersuchte Eiweiß des Bac. mesentericus (aus Dünndarm gezüchtet) erwies sich dagegen als ganz frei von Diaminosäuren, sowie auch frei von Phosphor und Schwefel und demnach mit keinem anderen bekannten Eiweißkörper vergleichbar.

TH. WEYL [5a] gelang es, in seinen Studien zur Chemie des Tuberkelbacillus, Bestandteile der Hülle und des eigentlichen Zelleibes getrennt zur Anschauung zu bringen; die aus dem Zelleib hervorgegangene Substanz, von gallertiger Beschaffenheit, ergab bei Fällung mit Essigsäure einen mucinähnlichen Körper („Toxomucin"); die aus der Hülle stammende Substanz, in Form weißer Fetzen auftretend, zeichnete sich dadurch aus, daß sie sich in konzentrierter Schwefelsäure langsam löste, und daß ihr die spezifische Färbbarkeit der Tuberkelbacillen eigen war. — Von HELLMICH [6] wurde aus einem Bakterium ein echtes Globulin dargestellt. — Hitzebeständige Proteïne wurden von H. BUCHNER [7] aus einer großen Reihe saprophytischer und pathogener Bakterien (Eiterkokken, Pyocyaneus, Milzbrandbacillus, Rotzbacillus, Bac. Friedländer) dargestellt; diese Stoffe stammen direkt aus den Bakterienleibern und sind im sterilen Filtrat der Kultur nicht vorhanden; sie wurden aus den Bakterien durch Auflösung in verdünnten Alkalien und Ausfällung mittelst verdünnter Säuren gewonnen. Sie zeigen die bekannten Farbreaktionen der Eiweißkörper und sind löslich in Wasser, verdünnten Alkalien und stärkeren Säuren, unlöslich dagegen in verdünnten Säuren; sie zeigen in ihrem chemischen Verhalten Aehnlichkeit mit den Pflanzenkaseïnen. Sehr bemerkenswert ist ihre Affinität zu den basischen Anilinfarbstoffen, mit denen sie eine chemische Verbindung eingehen, die sich von den ursprünglichen (im Tierkörper eitererregenden) Proteïnen durch ihre Unwirksamkeit im Tierversuch unterscheidet; wahrscheinlich sind es also diese Körper, welche die Färbbarkeit des Bakterienleibes durch basische Anilinfarben bedingen. — Echte Albumine, die bei Erhitzung gerinnen, haben E. BUCHNER [8] und M. HAHN in ihren Preßsäften pathogener Bakterien, den sogenannten „Plasminen", nachgewiesen. — WHEELER [7a] beschreibt einen giftigen nichtspezifischen Eiweißkörper, den er aus verschiedenen Arten erhalten konnte. Hitzeunbeständige Leibessubstanzen von außerordentlich labiler Konstitution sind ferner die zuerst von R. PFEIFFER aus Cholerakulturen, später in gleicher Weise aus Typhus-, Pestkulturen usw. dargestellten sogenannten „primären Toxine", sowie R. KOCHS Tuberculinum R.; diese Substanzen finden an anderer Stelle dieses Handbuchs ihre Besprechung. Nach RUPPEL [8a] besteht der Tuberkelbacillus großenteils aus Eiweißkörpern, die dem Chitin oder Keratin nahestehen, daneben noch aus protaminartigen und pseudomucinartigen Substanzen. Echtes Mucin fanden CHARRIN & DESPREZ [9] in Pyocyaneuskulturen.

2. Nukleïne wurden in Bakterien in einwandfreier Weise nachgewiesen durch NISHIMURA [9a] mittelst Darstellung ihrer Spaltprodukte, der Nukleïnbasen (Xanthin, Guanin, Adenin), ferner aus Bakterien rein dargestellt von GALEOTTI [10], sowie aus dem Tuberkelbacillus von BENDIX [11]; das letztere Nukleoproteïd enthält auch die für die Gruppe der Kerneiweiße charakteristische Pentosengruppe. Der auf diese Weise einwandfrei erbrachte Nachweis von Nukleïnen in Bakterien hat deshalb große theoretische Bedeutung, weil er eine mächtige Stütze für die morphologischen Beweise des Vorhandenseins eines Kerns im Zelleib der Bakterien abgibt. — Nukleïnsäuren wurden von RUPPEL [8a] im Tuberkelbacillus, sowie von ARONSON [11a] im Diphtheriebacillus gefunden. COREGA [11b] isolierte aus Bact. coli Nukleoalbumin.

3. Kohlehydrate. Echte Cellulose fanden Dzierzgowski & Rekowski[12] in Diphtheriebacillen (bis 28 Proz. der Trockensubstanz). Ferner glaubte Hammerschlag[3] in Tuberkelbacillen echte Cellulose nachgewiesen zu haben, ein Befund, den Nishimura[13] nicht bestätigen konnte; dagegen fand letzterer Autor in den Tuberkelbacillen, sowie in Eiterkokken, reichliche Mengen von Hemicellulosen (von der echten Cellulose durch die Löslichkeit in verdünnter Salzsäure und die Inversion beim Kochen mit verdünnten Säuren unterschieden). Helbing[14] glaubt, in den Tuberkelbacillen Chitin annehmen zu müssen.

4. Fette und verwandte Substanzen. Fette wurden auf mikrochemischem Wege, durch Behandlung mit Osmiumsäure oder Färbung mit einem Fettfarbstoff (Sudan III), in einer ganzen Reihe von Bakterien nachgewiesen; so von Unna[15] in Lepra- und Tuberkelbacillen, von Shattock[16] in Rotzbacillen, von Delbanco[17] und Sata[18] in Actinomyces, sowie von letzterem Autor in Milzbrandbacillen, Eiterkokken usw., von Dzierzgowski & Rekowski in Diphtheriebacillen[12]. Als weitere mikrochemische Reaktionen für Bakterienfett werden von A. Meyer[19] die Löslichkeit in konzentrierter Chloralhydratlösung und die große Resistenz gegen Eau de Javelle angegeben. Eine genaue chemische Untersuchung des sogenannten Fettes der Tuberkelbacillen durch Aronson[20] ergab, daß es sich um ein echtes Wachs handle, das zu ungefähr 10 Proz. der Trockensubstanz des Bacillus vorhanden war. Daneben fanden sich Fettsäuren, die übrigens auch schon in kristallisierter Gestalt aus Tuberkelbacillenkulturen durch de Schweinitz & Dorset[21] dargestellt worden waren. Besonders wichtig ist die Beobachtung R. Kochs[23], daß die Hülle der Tuberkelbacillen, welche ihnen die Säurefestigkeit und die große Widerstandsfähigkeit gegen die Resorption verleiht, aus ungesättigten Fettsäuren besteht. Es steht hiernach jetzt außer Zweifel (vgl. folgenden Abschnitt), daß die „Säurefestigkeit“ der Tuberkel- und Leprabacillen auf ihrem Fettgehalt beruht; sehr beweisend ist auch der Versuch von Klebs[24], wonach die spezifische Färbung an das aus den Tuberkelbacillen mittels Aether extrahierte Fett gebunden ist und andererseits die extrahierten Bacillenleiber selbst ihre Säurefestigkeit verloren haben; ähnliche Beobachtungen bei Bulloch & Macleod[25], Ritchie[27] und Sciallero[26]. Auch das von Deycke & Reschad[28] aus Streptothrix leproïdes isolierte und zu Heilzwecken bei Lepra (vgl. daselbst im speziellen Teil) empfohlene „Nastin“ ist ein echtes Fett; die zugehörige Fettsäure (Nastinsäure) erweist sich als Träger der spezifischen Färbbarkeit und Säurefestigkeit.

5. Asche. Unter den Aschebestandteilen der Bakterien spielt allgemein die Phosphorsäure eine hervorragende Rolle; ganz besonders ist dies beim Tuberkelbacillus der Fall, wo sie nach de Schweinitz & Dorset[22] über 55 Proz. der Asche bildet. — Außerdem sind Kali, Natron, Magnesia, Kalk und Chloride in wechselnden Mengen vorhanden.

Literatur.

[1] Nencki, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 13, 2605. — [2] Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Jahrg. **1891**. — [3] Hammerschlag, Centralbl. f. innere Medizin, **1891**, Nr. 1. — [4] v. Hofmann, Wiener klin. Wochenschr., **1894**, 712. —

[4a] London & Rivkind, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 56, 550, 1908. — [5] Horowitz-Wlassowa, ref. Centralbl. f. Bakt, I. Abt., Bd. 44, 9, 1909. — [5a] Th. Weyl, Deutsche med. Wochenschr., 1891, 256. — [6] Hellmich, Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 26, 328. — [7] H. Buchner, Berliner klin. Wochenschr., 1890, 683 u. 1084. — [7a] Wheeler, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 46, 723, 1910. — [8] E. Buchner, Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 48. — [8a] Ruppel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 26, 218. — [9] Charrin & Desprez, C. r. acad. d. sc., T. 126, 596. — [9a] Nishimura, Arch. f. Hyg., Bd. 18, 318. — [10] Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 25. — [11] Bendix, Deutsche med. Wochenschr., 1901, 18. — [11a] Aronson, Arch. f. Kinderh., Bd. 30, 23, 1902. — [11b] Corega, Centrabl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, 4, 1903. — [12] Dzierzgowski & Rekowski, Archives des sciences biol., 1892, 167. — [13] Nishimura, Arch. f. Hygiene, Bd. 21, 61. — [14] Helbing, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 23. — [15] Unna, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 938, 1897. — [16] Shattock, The Lancet, 1908, May 21. — [17] Delbanco, Münch. med. Wochenschr., 1898, Nr. 2. — [18] Sata, Centralbl. f. allg. Pathologie u. pathol. Anatomie, 1910, 97. — [19] A. Meyer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 810, 1901. — [20] Aronson, Berliner klin. Wochenschr., 1898, Nr. 22. — [21] Schweinitz & Dorset, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, 209, 1897. — [22] Schweinitz & Dorset, ebd., Bd. 23, 993, 1898. — [23] R. Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 14. — [24] Klebs, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, 488, 1896. — [25] Bulloch & Macleod, Journ. of Hyg., Vol. 4, Nr. 1, 1904. — [26] Sciallero, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 36, 565, 1905. — [27] Ritchie, Journ. of path. and bact., Vol. 10, 334, 1905. — [28] Deycke & Reschad, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 14/15; 1907, Nr. 3.

III. **Mikrochemische Reaktionen, Löslichkeit und Färbbarkeit des Bakterienleibes.** Die mikrochemische Untersuchung der Bakterien ist insbesondere von A. Meyer[1] und seiner Schule inauguriert worden; die im Zelleib enthaltenen Körnchen (vgl. auch oben S. 56) bestehen teils aus Fett (Reaktion mit Naphtholblau, Dimethylamidoazobenzol, Sudan III: Gottheil, Ellis & Grimme[2], Selter[3], Eisenberg[4], Dietrich[5]) — teils aus komplizierten fettähnlichen Körpern (Lecithin?) (Dietrich & Liebermeister[6]) — teils aus Glykogen (Jodreaktion), seltener (z. B. bei Clostridium butyricum und einigen Mundbacillen) aus Stärke — teils endlich aus einem eigenartigen eiweißähnlichen Körper, dem Volutin (so genannt, weil zuerst am Spirillum volutans studiert, dann aber auch in vielen anderen Bakterien sowie in Algen und Pilzen gefunden). Bei manchen Bakterien ist das Volutin der einzige Reservestoff (Neide[7]), während bei anderen daneben Glykogen und Fett auftreten. Die charakteristischen Reaktionen des Volutins sind nach A. Meyer: Löslichkeit in siedendem Wasser, Eau de Javelle, Chlorhydrat, Unlöslichkeit nach Formolhärtung, Färbung mit Methylenblau oder Karbolfuchsin, mit 1-proz. H_2SO_4, sowie mit Methylenblau-Jodjodkalium-Na_2CO_3-Lösung.

Chemischen Lösungsmitteln setzen die Bakterien im allgemeinen einen hohen Widerstand entgegen; am längsten bekannt ist ihre große Widerstandsfähigkeit gegen verdünnte Alkalien; da die meisten tierischen Gewebe durch Alkalibehandlung zur Auflösung und zum Verschwinden gebracht werden, so eignet sich diese Methode zur Sichtbarmachung der Bakterien im Gewebe im ungefärbten Zustand und es sei hier nur daran erinnert, daß auf diese Weise Baumgarten zuerst den Tuberkelbacillus sichtbar machte. Gramnegative Bakterien (Kruse[8]) und insbesondere Vibrionen (Neufeld[9]) werden schon durch 1-proz. Kalilauge aufgelöst, wobei die Zellmembran länger widersteht als das Plasma und als leere Hülse zurückbleibt. Gamaleia[10] glaubte eine strenge Unterscheidung machen zu können zwischen „Chromatolyse“ (= Auflösung des Zellinhalts mit

Erhaltung der Membran), wie sie z. B. durch Einwirkung von Koffein und Glutaminsäure zustande kommt, und „Stromatolyse“ (= Zerstörung der Hülle): doch ist eine solche Einteilung nach Kruse[8a] nicht stichhaltig. Ein souveränes Lösungsmittel für alle organischen Stoffe (außer Cellulose oder Wachs) und demgemäß auch für sämtliche Bakterien (außer Tuberkelbacillen und anderen säurefesten Arten, sowie Sporen) ist das sog. „Antiformin“ (d. h. ein Gemisch von Natronlauge und unterchlorigsaurem Natron) (Uhlenhuth & Xylander[11]). — Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Bakterien gegen Lipoide und Seifen, durch welche Protozoen leicht aufgelöst werden: die meisten Bakterien sind z. B. gegen Galle oder taurocholsaures Natron widerstandsfähig, mit Ausnahme der Pneumokokken (Neufeld[9b]), der Meningo- und Gonokokken (Ficker[12]), sowie einiger Streptokokken (Mandelbaum[13], Levy[14]), die rasch aufgelöst werden. Lit. vgl. bei Vetrano[25]. Auf Lipoidwirkung beruht ferner die lösende Wirkung des Lecithins auf Typhusbacillen (Bassenge[16]), sowie die bakteriolytische Wirkung des Cobragiftes (Noc[17]) und endlich (wenigstens teilweise) die auflösende Wirkung der Pyocyanase (Emmerich[18], Emmerich & Saida[19], Emmerich, Löw & Korschun[20], Schapiro[21], Raubitschek & Russ[22], Podwyssozki & Adamoff[23]). — Gegen die Verdauungsfermente (Pepsin und insbesondere gegen Trypsin) sind lebende Bakterien sehr widerstandsfähig, doch tritt nach Abtötung durch Erhitzen (55°), oder Chloroform vollständige Auflösung durch die Verdauungsfermente ein (Jochmann[24], Fermi[25], de Waele[26], Kantorowicz[27]); jedoch nur die gramnegativen Arten (Kruse, Schumann & Schreiber[28]): es ergab sich also wieder die schon oben in ganz analoger Weise für die Widerstandsfähigkeit gegen verdünnte Kalilauge erhobene überaus charakteristische Differenz zwischen grampositiven und gramnegativen Arten. — In ähnlicher Weise, wie hier durch die Verdauungsfermente, können wenig widerstandsfähige Arten unter ungünstigen äußeren Umständen auch der Selbstverdauung (Autolyse) durch die von der eigenen Kultur gebildeten Fermente verfallen (vgl. darüber das betr. Kapitel weiter unten S. 128). —

Die Färbung von Bakterien gelang zuerst Weigert[1] mittelst Hämatoxylin, wobei sich auch sogleich herausstellte, daß gewisse Arten diese Färbung nicht annehmen. Auch Pflanzenfarbstoffe eignen sich zur Färbung von Bakterien (Claudius[2]). Als universelle Färbemittel für die Bakterien erkannte R. Koch[30] die basischen Anilinfarbstoffe. Es ist hier nicht der Ort, von der praktischen Bedeutung dieses Fortschrittes für die Beobachtung der Bakterien und für die gesamte bakteriologische Diagnose zu sprechen; an gegenwärtiger Stelle wird die Färbbarkeit vielmehr nur nach der theoretischen Seite, als mikrochemische Reaktion betrachtet.

Das Wesen der Färbung ist nicht etwa (woran z. B. Gottstein[1] mit Rücksicht auf die Entfärbung durch Auswaschen mittels Salzlösungen und verdünnten Alkohol dachte) einfach als mechanische Durchtränkung des Bakterienleibes mit dem Farbstoff, wobei letzterer im Plasma gelöst würde, aufzufassen; es handelt sich vielmehr sicherlich um eine chemische Bindung des Farbstoffes im Plasma. Hierfür spricht, daß die Buchnerschen Bakterienproteïne nach Behandlung mit basischen Anilinfarbstoffen ihre Wirkung auf den Tierkörper einbüßen (s. oben S. 77), d. h. mit dem Farbstoff offenbar

eine von der ursprünglichen Substanz scharf unterschiedene chemische Verbindung bilden; ferner hat KNAAK[5] nachgewiesen, daß das in den Bakterienleibern gebundene Methylenblau weit schwieriger reduziert wird (durch Schwefelwasserstoffwasser oder Argoninlösung) als der in den Zellen und im Präparatgrund befindliche Farbstoff und hierauf sogar eine spezielle Gegenfärbungsmethode von Bakterien im Gewebe gegründet; endlich ist hier die Angabe von DREYFUSS[6] zu erwähnen, wonach Bakterien nach Behandlung mit Natronlauge ihre Färbbarkeit fast ganz verlieren. Offenbar ist jedoch diese chemische Verbindung zwischen Plasma und Farbstoff nur eine lockere, und in guten Lösungsmitteln des Farbstoffes leicht dissoziierbar; mit dieser Annahme stehen alle weiter unten zu besprechenden Tatsachen, betreffend den Einfluß des Lösungsmittels, die Entfärbung usw. in bestem Einklang. Insbesondere ist hier eine Bemerkung UNNAS[7] zu erwähnen; die basischen Anilinfarbstoffe (nach EHRLICHS Nomenklatur) sind ihrer chemischen Natur nach nicht etwa Basen, sondern neutrale Salze (z. B. das Fuchsin = salzsaures Rosanilin); sie heißen nur deswegen „basisch", weil die färbende Komponente (hier das Rosanilin) in dem Salz basischer Natur ist. Nach UNNA ist nun der Färbungsprozeß keineswegs so zu verstehen, als ob bei der Färbung der Farbstoff in seine beiden Komponenten zerfiele und nur die färbende Komponente mit dem Zelleib sich verbände; schon aus dem Grunde nicht, weil diejenigen Gewebsbestandteile, welche eine spezifische Affinität zu den „basischen Anilinfarbstoffen" haben, nämlich die Zellkerne, ihrer chemischen Natur nach (Reaktion gegen Lackmus) selbst basisch sind. Es tritt vielmehr der ganze Farbstoff mit dem Plasma in eine, den Doppelsalzen vergleichbare, lockere Verbindung ein.

Die Abhängigkeit der Färbung vom Lösungszustand des Farbstoffes zeigt sich in folgenden Tatsachen:

1. Völlig wasserfreie, rein alkoholische Farblösungen färben überhaupt nicht (GÜNTHER[8]).

2. Desgleichen geht dem völlig wasserfreien, reinen Alkohol auch jede entfärbende Wirkung ab (GÜNTHER[8]), während verdünnter Alkohol energisch entfärbend wirkt. Die Verbindung: Farbstoff + Plasma ist eben in reinem Alkohol offenbar völlig unlöslich.

3. Je vollkommener ein Farbstoff in der Farbflüssigkeit gelöst ist, desto schwächer die Färbkraft; je unvollkommener der Lösungszustand, desto intensiver ist die Färbkraft. Aus der ersten Hälfte dieses Satzes erklärt sich die völlige Unwirksamkeit rein alkoholischer Farblösungen; desgleichen gehört hierher die Wirkung der sog. „farbschwachen" Lösungen, in denen, durch Zusatz stark farbenlösender Stoffe zur Farbflotte, die färbende Wirkung auf gewisse Gewebselemente, bezw. auf gewisse Bakterienarten (in denen offenbar der Farbstoff besonders fest gebunden wird), beschränkt ist; so vermochte RINDFLEISCH[9] Tuberkelbacillen in einer mit Salpetersäure angesäuerten Fuchsinlösung isoliert zu färben, desgleichen ZIEHL[10] in einer mit Essigsäure angesäuerten Methylviolettlösung; dies ist auch das Prinzip der M. NEISSERschen[11] Körnchenfärbung der Diphtheriebacillen in essigsaurer Methylenblaulösung. —

Umgekehrt bewirkt Zusatz von Alkali zur Farbflotte, daß der Lösungszustand des Farbstoffs unvollkommener wird, was sich auch äußerlich durch leichte Trübung kundgibt und bei stärkerem Zusatz bis

zur Ausfällung fortschreiten kann, ein Zustand, den Unna (a. a. O. S. 220) sehr passend mit „Schwebefällung“ bezeichnet. Farblösungen in „Schwebefällung“ besitzen eine ganz besonders intensive Färbkraft (vgl. auch Günther, a. a. O. S. 96). — Uebrigens ist der begünstigende Einfluß des Alkalizusatzes nicht immer in diesem Sinne aufzufassen (was gleichfalls schon Unna erkannte); für das Löfflersche alkalische Methylenblau z. B. hat ganz neuerdings Michaelis[12] nachgewiesen, daß die Rolle des Alkali rein chemischer Natur ist und auf der Umwandlung des Methylenblau in Methylenazur beruht. —

Die Abhängigkeit der Färbung von der Natur des Bakteriums äußert sich in folgenden Tatsachen:

Es gibt unter den Mikroben leicht und schwer färbbare Objekte; zu letzteren gehören die Tuberkel- und Leprabacillen, sowie die Sporen und Geißeln; zu ersteren gehören alle übrigen pathogenen und saprophytischen Bakterien. Der Unterschied besteht darin, daß die leicht färbbaren Objekte ohne weiteres, und meist schon in einem kleinen Bruchteil einer Sekunde, durch wässerige Farblösungen gefärbt werden können, während die schwer färbbaren Objekte zu ihrer Färbung einer gewissen Vorbehandlung oder gewisser Hilfsmomente (Erhitzung, Beizen, zu welch letzteren auch die Zusätze von Anilin, Phenol, Aldehyden zu den Farblösungen zu rechnen) bedürfen. Die schwer färbbaren Objekte sind gleichzeitig auch schwer entfärbbar (insbesondere säurefest), desgleichen sind es diejenigen, welche auch sonst äußeren Einwirkungen (Hitze, Desinfizientien), den größten Widerstand entgegensetzen. Der Grund für den bedeutenden Widerstand, den diese Objekte sowohl gegenüber der Färbung als der Entfärbung bekunden, ist in zweierlei verschiedenen Momenten gesucht worden: Annahme einer schwierig permeablen, widerstandsfähigen Hülle einerseits — Annahme einer besonders gearteten chemischen Beschaffenheit dieser Objekte andererseits. Die letztere Hypothese kommt ausschließlich in Betracht für die Geißeln, deren Substanz offenbar (auch nach ihrem plasmolytischen Verhalten) besonders wasserarm und schwer angreifbar ist; desgleichen für die erste Anlage der Spore, die ja noch von keiner Membran umhüllt ist und die dennoch bereits die spezifische Färbbarkeit und starke Säureresistenz der fertigen Spore hat. Die Annahme einer widerstandsfähigen Hülle ist besonders für den Tuberkelbacillus gemacht worden und hat außerordentlich an Wahrscheinlichkeit gewonnen, nachdem einerseits das Vorhandensein fett- und wachsartiger Körper in der Hülle des Tuberkelbacillus nachgewiesen ist (nach Extraktion dieser Substanzen mit Aether verlieren die Tuberkelbacillen ihre Säurefestigkeit, Klebs[13]), und nachdem andererseits durch Bienstock[14], Gottstein[15] u. a. gezeigt worden war, daß künstliche Einfettung (Züchtung auf Butter, Agar) auch solchen Bacillen Säurefestigkeit verleiht, die sie normalerweise nicht besitzen; hierher gehört auch die Beobachtung Gibiers[16], daß Bacillen, die normalerweise nicht säurefest sind (z. B. Milzbrandbacillen), dieselbe Säurefestigkeit, wie sie den Tuberkelbacillen eigen ist, künstlich gewinnen, wenn sie in den flüssigen Kultursubstraten der letzteren gezüchtet werden. — In sehr vielen Fällen werden wohl beide Momente (Hülle und chemisch differentes Plasma) mitwirken, um die Widerstandsfähigkeit der schwer färbbaren Mikroben zu begründen. Eingehende Diskussion über die Bedeutung dieser beiden Faktoren für den Tuberkelbacillus bei Unna (a. a. O. 96 ff., 153 ff.) —

Sehr bemerkenswert sind die individuellen Differenzen in der Säurefestigkeit, wie sie für den Tuberkelbacillus von Ziehl[17], Ehrlich[18], E. Klein[19] nachgewiesen wurden; nach letzterem Autor finden sich „säureschwache" Individuen insbesondere unter den jüngeren Exemplaren. —

Auch bei den leicht färbbaren Mikroben finden sich Art- und individuelle Differenzen, so färben sich z. B. der Choleravibrio und verwandte Arten am besten mit Fuchsin, weniger gut mit Methylenblau; ganz junge Kulturen des Pyocyaneus färben sich nach Czaplewski[20] sehr schlecht mit Methylenblau, ältere weitaus besser. —

Kompliziert sind die Verhältnisse zwischen Färbbarkeit und Degenerationszustand der Bakterien. Völliger Verlust der Färbbarkeit läßt mit Sicherheit auf eingetretenen Tod der Bakterienzelle schließen (Koch[21]). Jedoch ist es zuweilen schwierig, den Moment des völligen Verlustes der Färbbarkeit zu bestimmen; so verlieren die Degenerationsprodukte der Cholerabacillen bei der Auflösung in der Bauchhöhle des Meerschweinchens (Pfeiffersches Phänomen) sehr bald die Färbbarkeit mit Methylenblau, während sie sich in verdünntem Karbolfuchsin gut färben (Radzievski[22]). — Andererseits können abgestorbene Bakterien sehr wohl noch ihre Färbbarkeit bewahrt haben; so fand Kitasato[22a], daß auch abgestorbene Tuberkelbacillen im Auswurf normale Färbung annehmen; so zeigt sich die Färbbarkeit nach Radzievski beim Colibacillus nach vorsichtiger Abtötung mit Chloroform völlig intakt; das gleiche konnten Baumgarten & Braem[23] für Milzbrandbacillen, beim Absterben in destilliertem Wasser, gegenüber der Gentianaviolettfärbung nachweisen; dieselbe konnte bei nachweislich völlig abgestorbenen Kulturen durchaus normal sein, während die Gramsche Färbung völlig versagte. —

Elektive Färbungen, die bestimmte Arten ausschließlich oder doch ganz besonders rasch und intensiv färben, sind mehrfach beschrieben worden: so von London[24] die Pikrinsäurefärbung des Choleravibrio, der sich unter vielen untersuchten Arten als der einzige dieser Färbung zugängliche erwies; so von Unna[25] und Homberger[26] für Gonokokken mittels Neutralrot bezw. Kresylechtviolett. Eine ganz besondere Stellung nimmt endlich die Gramsche Färbung ein, die für die Differentialdiagnose in vielen Fällen von hohem praktischen Wert geworden ist. Jedoch hat sich gezeigt, daß eine ganz scharfe Scheidung der Bakterien in zwei Klassen: „nach Gram färbbar" und „nach Gram nicht färbbar" unmöglich ist. Es gibt zwar Bakterien, die gegenüber der Gramschen Färbung sich unter allen Umständen in dem gleichen Sinne verhalten (so Milzbrandbacillen, Eiterkokken stets in positivem, Cholerabacillen, Gonokokken, Pestbacillen stets in negativem Sinne); aber andererseits gibt es Arten, die sich bald nach Gram färben, bald nicht; so sind z. B. beim Pyocyaneus nur die jungen Individuen nach Gram färbbar; ferner nimmt das Bact. coli nach A. Schmidt[27] in gewissen Darmabschnitten die Gramsche Färbung an, während es sich in Kulturen derselben gegenüber stets negativ verhält: eine Beobachtung, die jedoch von Jacobsthal[27a] und Lehmann & Neumann[28] nicht bestätigt werden konnte. Cedercreutz[40] sah gramnegative Bakterien nach Aufschwemmung in Butter, Eiweiß oder Stärkekleister grampositiv werden. — Nikitine[28a] und Grimme[38] haben den Einfluß verschiedener Faktoren auf das Gelingen

der Gramschen Färbung studiert: vorgängige Erhitzung oder Aetherextraktion beeinträchtigte die Färbung nicht, wogegen ihr Gelingen durch vorgängige Behandlung mit Säuren oder Alkalien sowie mit Verdauungsfermenten (Cedercreutz) (jedoch bei den einzelnen Substanzen nach sehr verschiedener Einwirkungsdauer) unmöglich gemacht wurde; sehr bemerkenswert ist, daß die so vorbehandelten Bakterien, nach einstündiger Einwirkung Löfflerscher Beize, die Fähigkeit wieder erlangten, sich nach Gram zu färben. Auch die langdauernde Einwirkung destillierten Wassers hebt die Gramfestigkeit auf, während die Lebensfähigkeit noch wohl erhalten ist (Braem [1a]). — Für die Theorie der Gramschen Färbung (Unna, Grimme [38]) ist besonders hervorzuheben, daß nur Pararosaniline (Gentianaviolett, Methylviolett, Viktoriablau) dazu geeignet sind, während Rosaniline (Fuchsin, Methylenblau) kein Resultat geben: über die chemische Differenz dieser beiden Klassen von Farbstoffen vgl. Unna (a. a. O. S. 194, 218). Der Grund liegt darin, daß die Jodverbindung der Pararosaniline relativ fest ist, während das Jodrosanilin nur sehr locker gebunden ist. Letztere Verbindung wird bei der nachträglichen Alkoholbehandlung in ihre beiden Bestandteile dissoziiert, wobei das Jod ausgewaschen wird und der Farbstoff im Gewebe zurückbleibt, d. h. das Gewebe gleichmäßig, ohne Differenzierung, gefärbt bleibt. Das Jodpararosanilin aber wird nicht dissoziiert, sondern wird entweder in toto ausgewaschen oder bleibt in toto im Gewebe zurück, je nachdem die Affinität der gefärbten Teile zu diesem komplexen Farbstoff eine geringe (tierische Zellen, nach Gram nicht färbbare Mikroben) oder eine bedeutende (nach Gram färbbare Mikroben) ist. Daher erklärt es sich auch, daß die nach Gram gefärbt bleibenden Teile auch qualitativ, nicht nur der Intensität nach, sich von einfach violett gefärbten unterscheiden (mehr schwarzblau erscheinen); es handelt sich eben nicht mehr um eine Gentianaviolettfärbung, sondern um eine Jodpararosanilinfärbung. Die Ursache des verschiedenen Verhaltens der gramnegativen und grampositiven Arten (wobei übrigens zu bemerken ist, daß auch unter den letzteren quantitative Unterschiede betreffend der Retention des Farbstoffs von einer Art zur anderen zu bemerken sind [Neide [34]]) erklären sich nach Brudny [35] und Eisenberg [36] durch Verschiedenheiten in der Durchlässigkeit des Plasmas oder der Membran: die plasmolysierbaren (also durchlässigen) Bakterien sind gramnegativ, die nicht-plasmolysierbaren grampositiv. Kruse [37] endlich konstatierte einen ähnlichen Parallelismus zwischen Gramfestigkeit und Widerstandsfähigkeit gegenüber Lösungsmitteln (Alkali und Verdauungsenzyme). Bemerkenswert ist auch der Parallelismus zwischen Gramfestigkeit und Säurefestigkeit (Auclair & Paris [41]).

Die differenzierten Färbungen verschiedener Teile des Bakterienleibes (Romanowsky-Färbung, Körnchen-, Kapselfärbung usw.) haben ihres vorwiegend morphologischen Interesses wegen im vorigen Abschnitt ihre Besprechung gefunden.

Färbungen von Bakterien in vivo sind mittels Methylenblau von Babes [39], Zettnow [29] und Nakanishi [30] (von letzterem mittels besonderer Methode, durch Aufnahme des in dünner Schicht am Objektträger angetrockneten Farbstoffs) an großen Spirillen und Cholerabacillen ausgeführt: trotz intensiver Farbstoffaufnahme bleiben die Mikroben lange

lebend und sogar intensiv beweglich; desgleichen fand HEHEWERTH[31] Bac. typhi und Bact. coli in wässeriger Gentianaviolettlösung noch nach 10 Minuten lebend, in EHRLICHschem Anilinwassergentianaviolett dagegen schon nach $^1/_4$ Minute abgetötet. In feuchtem Zustande haben ferner A. KLEIN[32] und MARX[33] Bakterien und Sporen gefärbt und fanden, daß die Mikroben in feuchtem Zustand viel leichter färbbar (sogar Sporen und Tuberkelbacillen) sind als in trockener Schicht; dem entspricht allerdings auch eine um so leichtere Entfärbung. — Diese Färbungen haben deshalb besonderen Wert, weil die durch sie erschlossenen Strukturverhältnisse der Mikroben sicher auf die lebende Zelle zu beziehen sind und Artefakte völlig ausgeschlossen erscheinen.

Literatur.

Mikrochemische Reaktionen und Löslichkeit. [1]A. MEYER, Flora, Bd. 86, **1899** (ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, Nr. 10, **1900**); Bot. Ztg., Bd. 62, 113, **1904**; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, Nr. 6, **1903**; ebd., Bd. 30, 49. — [2]GOTTHEIL, ELLIS & GRIMME, ebd., Bd. 32, Nr. 1—5, **1902**; Bd. 36, 952, **1904**. — [3]SELTER, ebd., Bd. 37, **1904**. — [4]EISENBERG, ebd., Orig., Bd. 48, 3, und Bd. 51, Nr. 2, **1909**. — [5]DIETRICH, Centralbl. f. Pathol., Bd. 19, **1908**. — [6]DIETRICH & LIEBERMEISTER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, 858, **1902**. — [7]NEIDE, ebd., II. Abt., Bd. 12, Nr. 1—3, **1904**. — [8]KRUSE, a) Allg. Mikrobiol., I. Bd., Leipzig, Vogel, **1911**; b) Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 13. — [9]NEUFELD, a) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 6, Nr. 3, **1909**; b) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, **1900**. — [10]GAMALEIA, Elemente d. allg. Bakt., **1900**. — [11]UHLENHUTH & XYLANDER, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 32, **1909**. — [12]FICKER, Arch. f. Hyg., Bd. 68, 1, **1908**. — [13]MANDELBAUM, Münch. med. Wochenschr., **1907**, 29. — [14]R. LEVY, Virch. Arch., **1907**, 187. — [15]VETRANO, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 52, **1909**. — [16]BASSENGE, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, 29. — [17]NOC, Ann. Inst., Past., **1904**. — [18]EMMERICH, Münch. med. Wochenschr., **1907**. — [19]EMMERICH & SAIDA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, **1900**. — [20]EMMERICH, LÖW & KORSCHUN, ebd., Bd. 31, 10, **1902**. — [21]SCHAPIRO, Hyg. Rundsch., **1908**, 453. — [22]RAUBITSCHEK & RUSS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 48, 114, **1909**. — [23]PODWYSSOTZKY & ADAMOFF, ebd., Bd. 50, **1909**. — [24]JOCHMANN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, **1908**. — [25]FERMI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 52, 252, **1909**. — [26]DE WAELE, ebd., Bd. 50, 40, **1909**. — [27]KANTOROWICZ, Münch. med. Wochenschr., **1909**, 18. — [28]zit. nach KRUSE[8a], a. a. O. S. 25 ff.

Färbbarkeit. [1]WEIGERT, zit. nach UNNA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 3, **1888**, Lit.-Verz. Nr. 62. — [1a]BRAEM, Ziegl. Beitr., Bd. 7, 1, **1889**. — [2]CLAUDIUS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 579, **1898**. — [3]R. KOCH, Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, Bd. 2, **1877**. — [4]GOTTSTEIN, Fortschr. d. Med., **1885**, Nr. 19. — [5]KNAAK, Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 42. — [6]DREYFUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 338. — [7]UNNA, cf. [1]. — [8]GÜNTHER, Einführung in d. Studium d. Bakt., 3. Aufl., 90. — [9]RINDFLEISCH, Sitzungsber. d. Würzb. med.-phys. Gesellsch., **1882**, Nr. 8. — [10]ZIEHL, Deutsche med. Wochenschr., **1882**, Nr. 33. — [11]M. NEISSER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, 443. — [12]MICHAELIS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 768. — [13]KLEBS, ebd., Bd. 20, 488. — [14]BIENSTOCK, Fortschr. d. Med., **1886**, Nr. 6. — [15]GOTTSTEIN, ebd., No. 8. — [16]GIBIER, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 392, **1899**. — [17]ZIEHL, Deutsche med. Wochenschr., **1883**, 62 u. 247. — [18]EHRLICH, ebd., **1882**, 269; **1883**, 159. — [19]C. KLEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 113, **1900**. — [20]CZAPLEWSKI, Hyg. Rundsch., **1896**, 1029. — [21]R. KOCH, Unters. üb. d. Aetiologie d. Wundinfektionskrankheiten, Leipzig **1878**, 53. — [22]RADZIEVSKI, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 37, 13, **1901**. — [22a]KITASATO, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11, 443. — [23]BAUMGARTEN & BRAEM, Centralbl. f. klin. Med., **1888**, Nr. 29. — [24]LONDON, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 839. — [25]UHMA, Arch. f. Dermatol. u. Syph., Bd. 50, H. 2. — [26]HOMBERGER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 533. — [27]A. SCHMIDT, Wien. klin. Wochensghr., **1892**, 643. — [27a]JACOBSTHAL, Hyg. Rundsch., **1897**, 849. — [28]LEHMANN & NEUMANN, Hyg. Rundsch., **1897**, 1180. — [28a]NIKITINE, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 783. — [29]ZETTNOW, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., Bd. 24, 72, **1897**. — [30]NAKANISHI, Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 6. — [31]HEHEWERTH, Arch. f. Hyg., Bd. 39, 322. — [32]A. KLEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 376, **1899**; Bd. 27, 834, **1900**. — [33]MARX, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 11, **1901**. — [34]NEIDE, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 35, **1904**. — [35]BRUDNY,

ebd., II. Abt., Bd. 21, 62, **1908**. — [36]Eisenberg, ebd., I. Abt., Orig., Bd. 49, 473, **1909**. — [37]Kruse, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 13. — [38]Gremme, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, 163, **1902**. — [39]Babes, Progrès méd., **1884**, Nr. 44. — [40]Cedercreutz, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 93, 3, **1908**. — [41]Auclair & Paris, Arch. d. méd. expér., Mars **1907**.

E. Die wichtigsten Lebensbedingungen der pathogenen Bakterien.

(Verhalten zur Temperatur und zum Sauerstoff.)

I. **Temperaturverhältnisse.** Nur innerhalb einer bestimmten Temperaturbreite ist aktives Leben und Wachstum der pathogenen Bakterien möglich; bei Annäherung an die Grenzen werden zuerst gewisse Funktionen behindert (so verliert z. B. der Bac. prodigiosus bei Brüttemperatur die Fähigkeit der Farbstoffentwickelung, — so verliert andererseits der Milzbrandbacillus im Froschkörper bei niedrigen Temperaturen seine krankheitserregenden Eigenschaften, während er sie bei 37° auch in diesem Medium ausübt — so verlangsamt sich und sistiert endlich völlig die Eigenbewegung der Bakterien bei Temperaturerniedrigung); — werden die Grenzwerte überschritten, so sistiert das Leben völlig. Das weitere Schicksal eines unter solche außergewöhnliche Bedingungen gebrachten Bakteriums ist nun aber völlig verschieden, je nachdem es sich unter dem Temperaturminimum oder über dem Temperaturmaximum befindet. Im ersten Falle kann das Bakterium sehr lange Zeit (viele Tage und oft sogar Monate und Jahre) im Zustand latenten Lebens verharren, d. h. ohne irgendein Zeichen seines Lebens zu geben, seine Artcharakteristik und seine sämtlichen Eigenschaften bewahren, und später, wenn wieder unter günstige Temperatur- und Ernährungsverhältnisse gebracht, aufs neue mit ungeschwächter Kraft wuchern und seine sämtlichen Lebensäußerungen entfalten. Da auch die pathogenen Eigenschaften und die Virulenz der Bakterien unter diesen Verhältnissen lange Zeit völlig erhalten bleibt, so ist dieser Zustand des latenten Lebens, in dem ein pathogenes Bakterium lange Zeit scheinbar unschädlich und völlig unerkannt zubringen kann, um dann jederzeit im geeigneten Augenblick aufs neue zu verderblicher krankheitserregender Wirkung hervorzubrechen, von größter praktischer Bedeutung. Selbst gegen hohe Kältegrade sind pathogene Bakterien relativ unempfindlich, worüber man mehr nachsehen möge beim Kapitel „Absterbebedingungen“ im Abschnitt „Desinfektion“. — Ganz anders, wenn das Temperaturmaximum überschritten wird; hier tritt nicht eine einfache Hemmung des Lebensprozesses ein, sondern es zeigt sich ganz unverkennbar eine deletäre Wirkung, die sehr bald (selbst nach Ueberschreitung des Grenzwertes um wenige Grade schon in Stunden) zur definitiven Abtötung führt; betreffs der schädigenden Wirkung dieser höheren Temperaturgrade vergleiche wiederum unter „Absterbebedingungen“. — Innerhalb des zwischen beiden Grenzwerten gelegenen Temperaturbereichs existiert ein Optimum, bei welchem die intensivste Vermehrung und kraftvollste Entfaltung aller Lebensäußerungen stattfindet; in der Regel ist das Optimum dem oberen Grenzwert viel näher benachbart als dem unteren. — Vorausgesetzt ist dabei, daß

die Bakterien sich auch im übrigen unter günstigen Lebensbedingungen befinden, insbesondere, daß ihnen reichlich Nährstoffe zur Verfügung stehen; ist dies nicht der Fall (vgl. S. 97 über Bakterien im Hungerzustand), so vermögen sich die Bakterien nur im latenten Leben, bei niedrigen Temperaturen, lebensfähig zu erhalten, und jede Temperatursteigerung, auch innerhalb des Bereichs, in dem sonst normales Wachstum stattfindet, beschleunigt nur um so mehr das Absterben. — Den besten Beweis für dieses Verhalten der Bakterien gegenüber den Temperaturverhältnissen geben die quantitativen Bestimmungen des Keimgehalts der Kulturen und der Geschwindigkeit der Entwickelung unter verschiedenen Bedingungen (vgl. Kap. I dieses Abschnitts).

Die Erklärung für die Wirkungsweise der Temperatur liegt in folgendem. Wie bei allen anderen Lebewesen, so ist auch bei den pathogenen Bakterien der Lebensprozeß verursacht durch einen beständig vor sich gehenden chemischen Spaltungsprozeß des lebenden Plasma, durch den das hochkomplizierte, äußerst labile Molekül, unter Sättigung stärkerer Affinitäten und Freiwerden von Energie, in einfachere, fester gebundene Teilstücke zerfällt. Dieser Selbstzersetzungsprozeß (auch als intramolekulare Atmung bezeichnet, weil als sein Endprodukt ausnahmslos CO_2 auftritt), ist in der Labilität des lebenden Plasma selbst begründet und geht (ganz wie die Zersetzung eines Explosivstoffes) scheinbar spontan vor sich; in Wirklichkeit ist er bedingt durch die Wärmeschwingungen, die aus dem umgebenden Medium sich dem lebenden Molekül mitteilen und oberhalb eines bestimmten Temperaturgrades eine solche Intensität annehmen, daß die chemischen Bindungen (die ja ohnehin in einem so komplizierten Molekül locker genug sind) nicht mehr ausreichen und das Molekül zerfällt. Unterhalb dieses Temperaturgrades bleibt der Bestand des Moleküls dauernd erhalten, aber es findet natürlich auch keine Energieabgabe, d. h. keine Lebensäußerung, statt; das Leben ist latent und in diesem Zustand sehr lange haltbar. Oberhalb dieses Temperaturminimums wird mit steigender Temperatur der Selbstzersetzungsprozeß des lebenden Plasma natürlich immer intensiver und dadurch die Energieabgabe und alle Lebensäußerungen entsprechend gesteigert. Wie aber theoretisch leicht einzusehen, und wie es die Erfahrung an Bakterien im Hungerzustand bestätigt, ist der Lebensprozeß an sich rein destruktiver Natur; da alle Energie aus der Selbstzersetzung der lebenden Moleküle selbst erzeugt wird, so muß notgedrungen mit der völligen Zerstörung des lebenden Plasmas auch jene Energiequelle und damit das Leben überhaupt erlöschen — wenn kein Ersatz des Plasma erfolgt; und zwar um so schneller, je intensiver der Lebensprozeß selbst vor sich ging. Daher sterben Bakterien, denen keine Nährstoffe zu Gebote stehen, bei jeder Temperatur oberhalb des Minimums ab, und zwar um so rascher, je höher die Temperatur. Anders liegt die Sache bei günstiger Ernährung der Mikroben, wo sich das lebende Plasma durch Assimilation geeigneter Nährstoffe stets aufs neue regenerieren kann. Die Intensität dieses Regenerationsprozesses wird gleichfalls mit zunehmender Temperatur gesteigert; offenbar kann derselbe aber von einem bestimmten Temperaturgrad ab nicht mehr mit der Zersetzung gleichen Schritt halten; daher werden oberhalb dieses Temperaturgrades, der das Optimum darstellt, die Bedingungen für das Leben wieder ungünstiger und bald tritt durch völliges Ueberhandnehmen des Selbstzersetzungsprozesses völlige Zerstörung ein.

Das Verhältnis von Temperatur und Ernährung zum lebenden Plasma läßt sich also kurz in dem Sinne formulieren, daß die Wärme der eigentliche Träger, die Ernährung aber der beständige Erhalter und Erneuerer des Lebensprozesses ist. Gegenüber diesen beiden fundamentalen Faktoren ist der Einfluß des Sauerstoffs mehr sekundärer Art, wie im folgenden Paragraph zu besprechen. —

Ein ganz abweichendes Verhalten gegenüber der Temperatur zeigen die echten Dauerformen der Bakterien, die Sporen. In diesem Gebilde befindet sich das Leben ebenfalls im latenten Zustand, und zwar unabhängig von den Temperaturverhältnissen, indem durch außerordentliche Konzentration der Leibessubstanz die Labilität des lebenden Plasmas beseitigt oder doch auf ein Minimum herabgesetzt ist und damit die Möglichkeit eines latenten Lebens ohne jede Energieabgabe und Nahrungsaufnahme bei den verschiedensten Temperaturen gegeben ist; erst bei sehr hoch gelegenen Temperaturen (100° und darüber) tritt Schädigung und Vernichtung der Sporen ein, worüber vgl. mehr unter „Absterbebedingungen".

Der Temperaturbereich, innerhalb dessen die pathogenen Bakterien zu wuchern vermögen, und insbesondere das Wachstumsoptimum, sind natürlich durch die normale Körpertemperatur des Organismus, dem sich die pathogenen Bakterien angepaßt haben, bestimmt: das Optimum liegt meist bei 37°, das zulässige Maximum überschreitet selten 42°. Als interessante Abweichungen sind zu zitieren: der Pestbacillus, dessen Optimum entschieden näher an 30° liegt und der schon wenig oberhalb 37° Störungen des Wachstums aufweist; andererseits der Bacillus der Säugetiertuberkulose, dessen Optimum etwas oberhalb 37° (bis 38°) gelegen ist: der Bacillus der Hühnertuberkulose, entsprechend seiner Anpassung an die höhere Bluttemperatur des Vogelkörpers (41,6–42,5°), zeigt ein Optimum von 37—43° und gedeiht noch bei 45°, während die oberste zulässige Grenze für den Bacillus der Säugetiertuberkulose etwa 41° darstellt. Praktische Bedeutung hat die Empfindlichkeit des Gonococcus gegen höhere Temperaturgrade (über 38,5°), als sich dadurch die günstige Beeinflussung ja Heilung mancher Gonorrhoe durch interkurrentes hohes Fieber erklärt (Ghon & Schlagenhaufer[1], Abutkow[1a]). — Bedeutend größere Artverschiedenheiten zeigen sich im Verhalten des Temperaturminimums; diejenigen Mikroben, welche der parasitischen Existenz am innigsten angepaßt sind und deshalb auch der künstlichen Züchtung größere Schwierigkeiten entgegensetzen, gedeihen nur bei Bruttemperatur; so der Bacillus der Säugetiertuberkulose nicht unter 29°, der Bacillus der Hühnertuberkulose nicht unter 35°, der Gonococcus und Meningococcus nicht unter etwa 30°, der Diplococcus pneumoniae meist nicht unter 25°, selten bis 18° herunter. — Anders diejenigen pathogenen Bakterien, die auch in der Außenwelt ihr Dasein zu fristen (oder doch wenigstens sich sehr lange lebensfähig zu erhalten) vermögen: naturgemäß liegt ihr Temperaturminimum tiefer; so beim Cholerabacillus bei etwa 16°, beim Diphtheriebacillus bei 20°, beim Tetanusbacillus bei etwa 19°, beim Milzbrandbacillus meist bei 19° (aber auch bis 7° herunter), beim Typhusbacillus bei 9°, beim Staphylococc. pyogen. aureus bis etwa 6°; besonders interessant ist wieder das Verhalten des Pestbacillus, der, entsprechend der

niedrigen Lage seines Temperaturoptimums, auch ein ganz auffallend niedriges Minimum aufweist; die deutsche Pestkommission konstatierte noch bei einer Temperatur zwischen ½° und 5° deutliches Wachstum. Ein von SCHWARZ[20] beschriebener „Bac. hypothermus“, der ausschließlich für Kaltblüter pathogen war, während Warmblüter sich ganz refraktär verhielten, gedeiht auch in vitro am besten zwischen 15 und 20° und zeigt im Brutofen fast gar kein Wachstum. — Ueber *Anpassung* der pathogenen Mikroben an ursprünglich ihnen fremde und unzuträgliche Temperaturverhältnisse vgl. später unter „*Variabilität*“. —

Bemerkenswert, und mit den obigen theoretischen Ausführungen durchaus im Einklang, ist der Einfluß der Ernährungsverhältnisse auf die Grenzwerte und das Temperaturoptimum; bei ungünstiger, bezw. den betreffenden Mikroben ungewohnter Ernährung sind die Grenzwerte enger gesteckt; so gedeiht der Choleravibrio, der auf günstigem Substrat noch bei 16° wuchert, auf Kartoffeln nicht unter 21—22°; so gestattet andererseits Zugabe von Traubenzucker dem Milchsäurebacillus ein Wachstum bis 42°, während in zuckerfreier Bouillon der obere Grenzwert schon bei 30° liegt (SCHIERBECK[1b]). — Neben der uns hauptsächlich interessierenden Gruppe der pathogenen Bakterien, deren Temperaturoptimum der menschlichen Blutwärme angepaßt ist, mögen einige andere Gruppen kurze Erwähnung finden. Unter den Epiphyten der inneren und äußeren Körperoberflächen sind folgende Repräsentanten, deren Verhalten zur Temperatur von der allgemeinen Regel abweicht, bemerkenswert: ein von CRONQUIST[21] beschriebener „Micrococc. hydrothermicus“, der zu seiner Entwickelung hohe Temperatur (Optimum bis 41°) und Feuchtigkeit benötigt und z. B. besonders gut auf Geschwürsflächen unter feuchtwarmen Umschlägen gedeiht; andererseits ein „Bact. capsulat. misothermicum“ aus Nasensekret (HERZFELD & HERRMANN[22]), das schon bei 30° nicht mehr zu wachsen vermag; vielleicht handelt es sich um ein Wasserbakterium; denn dieselbe oder doch eine sehr nahestehende Art wurde später von PODA[23] im Trinkwasser gefunden.

In der Tat haben die *Wasserbakterien* ihr Optimum bei etwa 20°, entsprechend ihrem äußeren Medium, und zeigen oft schon bei 30° Entwicklungshemmung; daher sind zu quantitativen Keimbestimmungen im Wasser immer nur Platten bei 22° zu verwenden und Bruttemperatur zu vermeiden, weil bei letzterer viel geringere Werte erhalten werden. Das gleiche gilt von Züchtungen der gewöhnlichen Milchsäurebacillen.

Dann gibt es Bakterien, besonders im Meerwasser und im Boden gefunden (FORSTER[2], FISCHER[3]), die bei 0° intensiv zu wuchern und sogar zu phosphoreszieren vermögen; in der Mitte zwischen diesen und den Wasserbakterien steht BEIJERINCKS[4] Bac. cyaneo-fuscus, dessen Optimum bei 10° liegt und der schon bei 20° nachteilig beeinflußt wird. —

Das andere Extrem stellen die sogenannten *thermophilen Bakterien* dar, die bis zu 75° hinauf wuchern und, was noch merkwürdiger ist, oft bei gewöhnlicher Temperatur (unterhalb 40—50°) sich überhaupt nicht zu entwickeln vermögen. Pathogene Mikroben gehören dieser Gruppe nicht an, wohl aber einige Toxinbildner (peptonisierende Bakterien der Milch). Dieselben sind mehrfach in *heißen Quellen* gefunden worden, so von CERTES und GARRIGON[5], KARLINSKI[6], TEICH[7], TSIKLINSKY[8a], ferner in gewöhnlichem Flußwasser von MIQUEL[9] (erste

Beobachtung über Bakterienwachstum bei exzessiv hohen Temperaturen), van Tieghem [10], F. Cohn [11], Macfadyan & Blaxall [12], Kedzior [13] (thermophile Cladothrix), Oprescu [14], Michaelis [15]. Die eingehendsten Forschungen, und insbesondere die Feststellung des geradezu universellen Vorkommens dieser Bakterien, besonders im Boden und in tierischen Abgängen (Darminhalt, Faeces, Dünger, Jauche) verdanken wir Globig [16] und L. Rabinowitsch [17]. Häufig üben diese thermophilen Bakterien sehr intensive Gärwirkungen aus und stehen möglicherweise mit den besonders vom Dünger bekannten sogenannten „spontanen Erhitzungen" in ursächlichem Zusammenhang. Auch in menschlichen Faeces sind thermophile Bakterien, und zwar schon wenige Stunden post partum nachgewiesen (Tsiklinsky [8b], Bruini [24]), jedoch stets nur in geringen Mengen (Anitschkow [25]), so daß sie wohl nur als zufälliger Befund erscheinen, was bei ihrer weiten Verbreitung in der Außenwelt ja auch nicht wunderbar ist.

Die Frage, wie diese bei der Züchtung auf exzessiv hohe Temperaturen angewiesenen Bakterien in der Natur normalerweise fortkommen, ist gleichfalls gelöst; es bieten sich hierfür verschiedene Möglichkeiten dar. Zunächst wies Globig nach, daß in den obersten Bodenschichten durch Insolation, wenigstens zeitweise, sehr hohe Temperaturen (bis über 60°) geschaffen werden; daher sind Bodenproben aus den Tropen viel reicher an thermophilen Bakterien als solche des gemäßigten Klimas. Ferner zeigte Rabinowitsch, daß viele thermophile Bakterien, die bei Luftzutritt nur über 50° zu wachsen vermochten, unter anaëroben Bedingungen auch bei gewöhnlicher Bruttemperatur (bis 34° herab) gut fortkommen, und so wahrscheinlich ihr Dasein im menschlichen und tierischen Darmkanal fristen.

Endlich existiert eine Gruppe dieser Bakterien, die man als thermotolerante bezeichnen kann, die zwar bei höheren Temperaturen zu wuchern vermögen, aber doch offenkundig ihr Optimum (auch bei aërober Züchtung) bei gewöhnlicher Bruttemperatur haben; Schillinger [18] glaubte sogar, diese Feststellung auf alle thermophilen Arten ausdehnen zu sollen, eine Ansicht, die jedoch nach Rabinowitsch und Sames [19] (der auch eine thermophile Streptothrix fand) als widerlegt zu erachten ist; es gibt unzweifelhaft neben den thermotoleranten Bakterien auch obligat thermophile Arten, die auf die hohen Temperaturen ausschließlich angewiesen sind. —

Literatur.

[1] Ghon & Schlagenhaufer, Wien. klin. Wochenschr., **1898**, 16. — [1a] Abutkow, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 98. — [1b] Schierbeck, Arch. f. Hyg., Bd. 38, 298. — [2] Forster, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, 337, **1887**; Bd. 12, 431, **1892**. — [3] Fischer, ebd., Bd. 4, 89, **1888**. — [4] Beijerinck, Botan. Zeitung, **1891**. — [5] Certes & Garrigon, Comptes rendus de l'acad. d. sc., T. 103, 703. — [6] Karlinski, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 19, 471, **1896**. — [7] Teich, Hyg. Rundschau, **1896**, 1004. — [8] Tsiklinsky, a) Annales de l'Institut Pasteur, **1899**, Nr. 10; b) ibid., **1903**, p. 217. — [9] Miquel, [10] van Tieghem, [11] F. Cohn, zitiert nach Flügges „Mikroorganismen", 3. Aufl., Bd. 1, 133 f. — [12] Macfadyan & Blaxall, ref. Baumgartens Jahresber., **1895**, 531. — [13] Kedzior, Archiv f. Hyg., Bd. 27 Nr. 4. — [14] Oprescu, ebd., Bd. 33, 164. — [15] Michaelis, ebd., Bd. 36, Nr. 3. — [16] Globig, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 3, 294. — [17] L. Rabinowitsch, ebd., Bd. 20, 154, **1895**. — [18] Schillinger, Hyg. Rundschau, **1898**, 568. — [19] Sames, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 33, 313, **1900** (Literatur). — [20] Schwarz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 38, Nr. 1, **1905**. — [21] Cronquist, Monatsh. f. prakt. Dermatol., **1903**, Bd. 36. — [22] Herzfeld & Herrmann, Hyg. Rundsch., **1895**, 642. — [23] Poda, ebd., **1905**, 1025. — [24] Bruini, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38, 177, **1906**. — [25] Anitschkow, ebd., Orig., Bd. 41, Nr. 3/4.

II. **Verhalten zum Sauerstoff.** Nach ihrem Verhalten zum Sauerstoff teilt man die Bakterien gewöhnlich in drei Klassen ein, zu deren jeder auch pathogene Arten gehören:

a) Obligate Aëroben, d. h. solche Bakterien, die ebenso wie höhere Lebewesen nur bei Sauerstoffzutritt zu wachsen vermögen. Hierher gehören von pathogenen Arten der Pestbacillus, der Influenzabacillus, der Pneumococcus, der Gonococcus; von saprophytischen Arten viele Wasserbakterien und Farbstoffbildner, sowie die peptonisierenden Bakterien der Kuhmilch (unter denen auch einige Toxinbildner). Jede Art vermag nur innerhalb eines bestimmten Bereichs der Sauerstoffspannung zu wachsen: tabellarische Zusammenstellung der für verschiedene Arten ermittelten Werte des Minimums, Optimums und Maximums vgl. bei PORODKO[1] und WUNDT[2]; die Verschiedenheit des Optimums bei verschiedenen Arten läßt sich in sehr anschaulicher Weise durch die „Bakterienmethode" ENGELMANNS[3] oder die „Atmungsfiguren" BEIJERINCKS[4] demonstrieren. Beide Methoden beruhen darauf, daß die Bakterien, sei es im hängenden Tropfen bei direkter mikroskopischer Betrachtung (ENGELMANN[3]) oder in flüssigen Kulturen makroskopisch sichtbar (BEIJERINCK[4]) sich in einem bestimmten, ihrem mehr oder minder großen O_2-Bedürfnis entsprechenden Abstand von der Sauerstoffquelle, bezw. der Kulturoberfläche halten und dadurch regelmäßige geometrische Figuren bilden, die sich stets in die Zone der optimalen Sauerstoffspannung einstellen und ihre Stellung demgemäß bei Aenderung des Sauerstoffgehalts der Luft im Kulturgefäß ändern (LEHMANN & CURCHOD[4a]). Bei manchen Bakterienarten, z. B. dem Bacillus der Geflügeldiphtherie (R. MÜLLER[5]) und gewissen Eiterkokken (WITTNEBEN[6]) treten Doppelniveaus auf, die offenbar dem Vorhandensein zweier getrennter Optima bei derselben Art entsprechen. — Auf O_2-bedürftige Kulturen wirkt beständige Lüftung günstig ein, wie z. B. OBICI[7] für den Tuberkelbacillus erwies. — Sinken des Sauerstoffgehalts unterhalb des Optimums wird meist in weiten Grenzen anstandslos vertragen; die meisten streng aëroben Arten wachsen noch bei $^1/_{100}$ der normalen Sauerstoffspannung (WUNDT, WILLIMSKY[8]). Die Schädigung tritt nach letzterem Autor um so stärker auf, je rascher die Sauerstoffentziehung erfolgte; zunächst zeigen sich einzelne Lebensäußerungen (Eigenbewegung, Farbstoffbildung, Ferment- und Leuchtwirkung) beeinträchtigt, insbesondere sind auch für die Sporenbildung die Grenzen enger gezogen als für das Wachstum (WUNDT), schließlich sistiert der Lebensprozeß völlig: doch können auch sporenlose Arten (Pyocyaneus, Bac. typh. abd., Bact. coli) in zugeschmolzenen Kulturen bis zu 15 Jahren lebensfähig bleiben (SARTORY & MAHEN[9], BOLLEY[10]); letzterer Autor fand die Bacillen in solchen Kulturen nach 5 Jahren sogar morphologisch noch völlig unverändert. — Sehr bemerkenswert ist andererseits, daß auch bei den obligat aëroben Bakterien eine Steigerung der Sauerstoffspannung über das Optimum hinaus schädlich und schließlich völlig entwicklungshemmend wirkt; dies wurde schon von ENGELMANN für Spirillen demonstriert, besonders scharf aber später von CHUDIAKOW[11] und BERGHAUS[12] erwiesen; und zwar erweisen sich gerade die sehr sauerstoffbedürftigen Arten als besonders empfindlich: so sterben Cholera- und Milzbrandbacillen schon bei $1^1/_2$—2 Atmosphären O_2-Ueberdruck ab, Bac. subtilis bei 4, Bact. coli dagegen erst bei 75 Atmosphären, wobei zu bemerken ist, daß das rein

mechanische Moment des Drucks keinerlei schädigende Wirkung ausübt und nur der Partiardruck des O_2 in Betracht kommt.

b) Fakultative Anaëroben sind Bakterien, die sowohl bei Sauerstoffzutritt als auch bei völliger Abwesenheit dieses Gases zu wachsen vermögen. Hierher gehören namentlich viele pathogene Arten, für die diese Fähigkeit natürlich von höchster Bedeutung ist, da sie im infizierten Organismus häufig in die Lage kommen, bei völliger Abwesenheit von Sauerstoff zu wuchern: so der Milzbrandbacillus, der Typhusbacillus und viele Arten des Bact. coli, der Choleravibrio, die Eiterkokken, die pathogenen Kapselbacillen; von bekannten saprophytischen Arten gehören hierher der Bac. prodigiosus, Milchsäurebacillen, Proteus-Arten etc. — Diese Gruppe nimmt eine mittlere Stellung zwischen den obligaten Aëroben und den sogleich zu besprechenden obligaten Anaëroben ein, wobei gewisse Arten sich mehr dem einen, andere dem entgegengesetzten Extrem nähern. So vermag z. B. der Choleravibrio unter Sauerstoffabschluß nur sehr kümmerlich zu wuchern, weshalb er auch früher sogar für rein aërob angesehen wurde: andere Angehörige dieser Gruppe vermögen nur unter gewissen Bedingungen, nämlich bei Vorhandensein gärfähigen Materials, eine anaërobe Existenz zu führen, — so der Bac. lactis aërogenes Escherich[13], der im Darmkanal des Säuglings eine bedeutsame Rolle spielt: noch andere, wie z. B. der Typhusbacillus und manche Coli-Arten, kommen unter beiden Formen der Existenzbedingungen annähernd gleich gut fort: endlich gedeihen die thermophilen Bakterien von L. Rabinowitsch[14] bei 40° viel besser unter anaëroben Bedingungen als bei Luftzutritt.

c) Obligate Anaëroben gedeihen nur bei Sauerstoffabschluß (vgl. jedoch weiter unten). Hierher gehören von pathogenen Arten der Tetanus- und Rauschbrandbacillus, sowie die verschiedenen Arten der malignen Oedem- und Pseudo-Oedembacillen; von interessierenden saprophytischen Arten sind insbesondere die bei der Fäulnis beteiligten Mikroben (siehe daselbst) zu nennen. Diese in dem Reiche der Lebewesen einzig dastehende Tatsache des Lebens ohne freien Sauerstoff ist zuerst von Pasteur[15] entdeckt. Bei ungehindertem Sauerstoffzutritt stellen die obligaten Anaëroben ihre Lebensäußerungen sofort ein (von Pasteur selbst für die Eigenbewegung nachgewiesen); bei längerer Einwirkung des freien Sauerstoffs erfolgt Abtötung, und zwar nicht allein der vegetativen Formen, sondern auch der Sporen; erstere fand Chudiakow[11] (bei Buttersäurebacillen) nach 4—15-stündiger Einwirkung der Luft völlig abgetötet, letztere erst nach 9 Monaten: bei 37° erfolgte die Schädigung weit rascher als bei Zimmertemperatur.

Nun erhebt sich die Frage, ob denn die sog. obligaten Anaëroben wirklich unter völligem Sauerstoffabschluß zu leben vermögen oder ob sie nicht vielleicht doch auf im Nährmedium enthaltene minimale Spuren von O_2 angewiesen sind (Theorie der „Mikroaërophilie“ von Beijerinck). Durch die zum Teil außerordentlich exakten Versuche von Nencki[16], Nencki & Lachewicz[17], Beijerinck[18], Kabrhel[19], Burri[20] und Kürsteiner[21] ist erwiesen, daß Anaëroben in Nährmedien und in einer Atmosphäre üppig wachsen können (und zwar unbegrenzt, in einer beliebigen Anzahl aufeinander folgender Generationen), in welchen Sauerstoff selbst durch die feinsten jetzt bekannten Reagentien nicht mehr

nachweisbar ist, in denen z. B. Ferro-ferro-cyanür und reduziertes Hämoglobin unverändert bleibt, in denen reduziertes Indigoblau und Methylenblau (sogar bei Anwesenheit des Reduktionsmittels im Ueberschuß) keine Spur von Reoxydation erkennen läßt, — in denen endlich obligat aërobe Mikroben (z. B. Leuchtbakterien) nach wenigen Zellteilungen zugrunde gehen. Hiernach ist die Tatsache eines absolut anaëroben Lebens, ohne jede Spur von O_2 (soweit sich das nach dem jetzigen Stande der Chemie überhaupt sagen läßt) einwandsfrei nachgewiesen, und zwar gilt das sowohl für obligate wie auch für fakultative Anaëroben. Eine andere Frage ist es nun freilich, ob dieser absolute Sauerstoffabschluß für die Anaëroben unumgänglich notwendig sei, oder ob sie nicht ebenso gut (oder vielleicht sogar besser) bei Anwesenheit sehr geringer Sauerstoffmengen zu wuchern vermögen. Diese Möglichkeit ist schon von Gunning[25] betont und von Beijerinck[18b] inbesondere mit Rücksicht auf die natürlichen Lebensbedingungen der Anaëroben hervorgehoben worden; sollten die Anaëroben nicht bei ihrem Wachstum im Wasser, Schlamm etc. von Zeit zu Zeit durch die sich entwickelnden Gasblasen an die Oberfläche geführt werden, um dort aufs neue eine Sauerstoffreserve für künftiges Wachstum an sich zu nehmen? Auch hier ist durch die Forschungen der neuesten Zeit Klarheit geschaffen; Beijerinck[18c], Fermi & Bassu[26], Matzuschità[27] wiesen nach, daß der absolute Sauerstoffabschluß für ihre Anaëroben keineswegs das Optimum der Existenzbedingungen darstellte, indem dieselben bei Gegenwart geringer O_2-Mengen weit intensiver wuchsen; Chudiakow[11] erwies sogar an der Hand absolut einwandsfreier Versuche, daß die geringe Sauerstoffmenge von 0,5 Proz., bei der maligne Oedembacillen und Tetanusbacillen gut gedeihen, sich nicht etwa als indifferentes Gas verhält, sondern im chemischen Stoffwechsel dieser Lebewesen faktisch verbraucht wird. Immerhin darf man sich diesen O_2-Verbrauch nicht in der Weise vorstellen, daß neben der anaëroben Atmung durch intramolekulare Spaltung noch eine direkte Atmung durch Oxydation, wie bei höheren Lebewesen, vor sich gehe; nach Burri & Kürsteiner[22], Koestler[23] und Pringsheim[24] hat man sich den begünstigenden Einfluß kleinster Sauerstoffmengen vielmehr als R e i z w i r k u n g zu denken, ähnlich wie ja auch kleinste Mengen von Desinficientien anregend auf die Vermehrung der Bakterien wirken (Hüne[28]). Hiermit stimmt auch überein, daß die Anaërobenkulturen während der e r s t e n Zeit der Entwickelung (12—14 Std.) sorgfältig vor O_2 geschützt werden müssen, während nacher kleine O_2-Mengen vertragen werden (Burri & Kürsteiner[22], Giraldi[29]). Chudiakow zeigte endlich, was übrigens schon Righi[30], Grixoni[31] und Ferran[32] für den Tetanusbacillus (aber mit Verlust seiner Virulenz) gelungen war, daß es möglich ist, die Anaëroben bei fortgesetzter Züchtung unter langsam steigendem O_2-Druck an den 10-fach höheren Sauerstoffgehalt zu gewöhnen, den sie normalerweise ertragen; umgekehrt ließ sich die so angepaßte Kultur auch wieder an streng anaërobe Verhältnisse zurückgewöhnen. Die Tatsache, daß diese Anpassungen relativ leicht ausführbar waren, läßt darauf schließen, daß ähnliche Vorgänge in der Natur eine große Rolle spielen.

Diese Feststellungen haben den prinzipiellen Gegensatz, der früher zwischen Anaëroben und Aëroben angenommen wurde, beseitigt; die Anaëroben sind Bakterien, die auf eine minimale Sauerstoffspannung oder auf die Spannung Null abgestimmt sind; sehr nahe stehen ihnen

unter den Aëroben die WINOGRADSKYschen[16] roten Schwefelbakterien. Dabei aber ist die Möglichkeit der Existenz in absoluter Anaërobiose gleichfalls sicher festgestellt.

Um die biologische Bedeutung der Anaërobiose zu verstehen, muß man sich die Rolle des Sauerstoffes im Lebensprozeß klar machen; hierbei möge an PFLÜGERS[33] Versuche über CO_2-Ausscheidung von Fröschen in reinem Stickstoff erinnert werden, durch welche einwandsfrei die Möglichkeit der Fortdauer des Lebensprozesses bei völligem Sauerstoffabschluß auch für höhere Lebewesen nachgewiesen wurde. Der Sauerstoff spielt eben keineswegs, wie früher öfters irrig angenommen, im Lebensprozeß die erste Rolle; das Primäre am Lebensprozeß ist nicht eine Oxydation, sondern eine Spaltung (vgl. oben S. 87). Die Rolle des Sauerstoffes bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl aller Lebewesen besteht nun darin, daß er mit den durch die intramolekulare Atmung erzeugten Teilstücken des lebenden Moleküls sich verbindet und dieselben rasch bis zu einfachsten Produkten (H_2O, CO_2) herab verbrennt, wodurch sehr bedeutende Mengen von Energie erzeugt werden. Bei Fehlen des Sauerstoffes und der durch sein Eingreifen erzeugten Energiemengen vermag bei den allermeisten (den aëroben) Lebewesen das Leben mangels Energie nicht dauernd fortgeführt werden. Die zu anaërober Existenz befähigten Spaltpilze aber sind dazu imstande, sei es, daß bei ihnen der primäre Spaltungsprozeß so verläuft, daß er an sich genügende Energiemengen zu liefern vermag, — sei es, daß für den Sauerstoff vikariierend andere Energiequellen eintreten. Als solche sind zu nennen Gärtätigkeit und Reduktionsvorgänge. Von der ersteren nahm man sogar früher, nach der von PASTEUR[34] und NÄGELI[35] verfochtenen Theorie der Gärung, an, daß sie mit der Anaërobiose notwendig verknüpft sei: Anaërobiose sei nur bei gleichzeitiger Entfaltung von Gärtätigkeit möglich — und Gärung sei Leben ohne freien Sauerstoff. Diese PASTEURsche Gärungstheorie ist (wenigstens in ihrer ursprünglichen Fassung) nicht mehr haltbar, nachdem einerseits durch LIBORIUS[36] nachgewiesen ist, daß sowohl obligate wie fakultative Anaëroben (z. B. der Bac. oedemat. maligni, der Tetanusbacillus, der Typhusbacillus) trefflich ohne jede Gärtätigkeit gedeihen können, — und nachdem andererseits für die Gärungsprozesse erwiesen war, daß dieselben keineswegs stets nur unter Luftabschluß zustande kommen und sogar oft durch Sauerstoffzutritt gefördert werden (betr. dieser Verhältnisse, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, vgl. FLÜGGES „Mikroorganismen", 3. Aufl., Bd. I, S. 268 f.). Für viele Fälle hingegen ist die PASTEURsche Theorie durchaus zutreffend, so z. B. für den Bac. lactis aërogenes ESCHERICH, sowie für den Rauschbrandbacillus (TH. SMITH[37a]), bei denen die Gärtätigkeit eine unerläßliche Vorbedingung für ihr anaërobes Wachstum darstellt. — Die begünstigende Wirkung reduzierender Substanzen im Nährmaterial auf die Entwickelung der Annaëroben wurde von KITASATO & WEYL[38] erkannt; besonders geeignet fanden sie ameisensaures Natron, indigosulfosaures Natron und Eikonogen (Amido-, Naphthol-, Monosulfosäure); umgekehrt wirkten Oxydationsmittel auf Anaëroben schon in Konzentrationen, die auf aërobe Bakterien keinerlei hemmenden Einfluß hatten. Vgl. ferner unten die Versuche von TRENKMANN[39] über den begünstigenden Einfluß des H_2S und des Na_2S, sogar in offenen Kulturgefäßen. Allgemein bekannt und empfohlen ist ferner der begünstigende Einfluß des Traubenzucker-

zusatzes zum Nährboden; doch machten neuerdings UCKE[40] und v. HIBLER[41] darauf aufmerksam, daß auf zuckerhaltigem Nährboden die Sporenbildung der Anaëroben leidet und eine bedeutende Tendenz zur Bildung von Degenerationsformen und zur Schwächung der Kultur (wahrscheinlich infolge der eintretenden Säuerung) besteht. Für manche Bakterien ist ein Gehalt des Nährbodens an reduktionsfähigem Material unumgängliches Erfordernis für anaërobe Existenz, so für den Bac. prodigiosus, der nach RITTER[42] mit Pepton allein bei Luftabschluß nicht auskommen kann, sondern einer zweiten C-Quelle in Gestalt von Zucker bedarf. Hingegen vermag nach CHUDIAKOW[11] der Tetanusbacillus mit Pepton allein sich genügend zu ernähren. Bei derartigen Versuchen muß man sich vor einer Fehlerquelle hüten, auf die zuerst TH. SMITH[37b] hingewiesen hat; der zur Herstellung der Nährböden verwendete Fleischsaft enthält nämlich gewöhnlich Zucker; um ganz zuckerfreie Bouillon zu erhalten, muß man nach SMITHS Vorschlag dieselbe zuerst kurze Zeit durch Bact. coli vergären lassen; noch besser eignet sich hierzu ein von WEISS isolierter Bacillus (zitiert nach RITTER[42]), der ausschließlich den in der Nährlösung enthaltenen Zucker verzehrt und die übrigen Nährstoffe intakt läßt. —

In der Natur und im infizierten Organismus werden die für die anaëroben Bakterien erforderlichen Existenzbedingungen in sehr verschiedener Weise geschaffen. Beim natürlichen Infektionsmodus, z. B. beim Tetanus, gelangen die pathogenen Anaëroben in tiefe Wunden (besonders Stichwunden), wo der Luftsauerstoff keinen Zutritt hat und sie sich ungestört entwickeln können. In der Außenwelt (im Boden, in Fäulnisgemischen usw.) wird den Anaëroben der Weg geebnet meist durch Symbiose mit aëroben Arten.

Schon PASTEUR wies darauf hin, wie durch die an der Oberfläche eines Fäulnisgemisches in Form eines Häutchen wuchernden Mikroben der gesamte Sauerstoff der Flüssigkeit verzehrt und jeder weitere Sauerstoffzutritt unmöglich gemacht werde; erst dann beginnen die Anaëroben in der Tiefe ihr Werk; BIENSTOCK[43a] bestätigte dies durch exakte Versuche mit Reinkulturen (worüber mehr vgl. unter „Fäulnis"). Ferner ist von KEDROWSKI[44] und SCHOLTZ[45] nachgewiesen worden, daß auch streng anaërobe Bakterien in flüssigen Nährböden, in offenen Kulturgefäßen, ohne Luftabschluß gezüchtet werden können, wenn sie in der Nährlösung mit beliebigen aëroben Saprophyten zusammen wuchern: selbst langsame beständige Durchleitung von Sauerstoff vermag das Wachstum nicht aufzuhalten; dagegen sistiert das Wachstum bei sehr energischer O_2-Durchleitung (5 Liter per Stunde auf 5—10 cm Nährbouillon!). Nach SCHOLTZ ist hierbei die Sauerstoffverzehrung seitens der Aëroben das einzig Wirksame, da die Art der Aëroben für das Gelingen des Versuches prinzipiell gleichgültig ist und nur insofern in Betracht kommt, als das Resultat um so günstiger, je rascher das Wachstum der betr. Aëroben; bei Symbiose mit Tuberkelbacillus und Actinomyces ist die Entwickelung der Anaëroben am langsamsten und erfolgt zuerst ausschließlich im Innern der Actinomyces-Knöllchen selbst. An Stelle der Symbiose mit Aëroben kann dieselbe begünstigende Wirkung auch durch das Vorhandensein toter Zelleiber und Stoffwechselprodukte ausgeübt werden (BIENSTOCK[43b], KEDROWSKY[44], FERMI & BASSU[26]); letztere Autoren konstatierten dies besonders für Blastomyceten, wobei wohl die stark

reduzierenden Wirkungen ihrer Leibessubstanzen mitspielten. Endlich können in anderen Fällen die eigenen Stoffwechselprodukte der Anaëroben ihnen den Weg bereiten. Hierher gehören die Beobachtungen von Novy[46], Kitt[47], Braatz[48] über das Wachstum der Anaëroben in Reinkultur in flüssigen Nährmedien bei Luftzutritt; wie Kitt fand, empfiehlt es sich, möglichst große Mengen von Bouillon und eine möglichst reichliche Einsaatmenge zu nehmen; auch soll die Nährlösung möglichst frisch sein, was v. Hibler[41] bei aërober Züchtung des Tetanusbacillus in Hasenblut bestätigen konnte. Der Vorgang ist dabei nach Scholtz[45] in der Weise zu erklären, daß die Anaëroben zuerst im Innern des eingesäten Kulturbröckchens oder ganz am Grunde des großen Kulturgefäßes annähernd vollständige anaërobe Bedingungen finden und dann allmählich mit ihren Stoffwechselprodukten mehr und mehr die Kulturflüssigkeit imprägnieren und so schließlich bis an die Oberfläche hin alle Luft verdrängt haben; so erklärt sich auch, durch Imprägnierung des Nährbodens mit H_2S, das vortreffliche Wachstum der Anaëroben auf dem v. Hiblerschen sauren Gehirnnährboden unter scheinbar aëroben Bedingungen. —

Außerdem handelt es sich aber dabei um eine direkte „begünstigende Wirkung“ der dem Nährsubstrat zugesetzten organischen Stoffe; Tarozzi[49] züchtete die bekanntesten Anaëroben bei Luftzutritt in Bouillon mit Zusatz eines Stückchens frischen tierischen Gewebes (am besten von Leber, Milz oder Nieren) und fand, daß die „begünstigende Substanz“ nicht sehr dauerhaft ist, da in 10—15 Tage alten Nährböden die Wirkung oft schon verschwunden ist; dagegen fand Tarozzi[49] diese hypothetische Substanz ziemlich hitzebeständig, da sie der Siedehitze 5 Minuten widerstand, ja nach Wrzosek[50ac] sogar bei 120 bis 140° noch standhielt. Diese Beobachtungen wurden von vielen Forschern bestätigt (Harras[51], Girardi[52], Liefmann[53], Calderini[54], Gaillemot & Szczawinska[55], Rosenthal & Marcorelles[56], Cohendy[57]); auch pflanzliche Macerationen erwiesen sich als brauchbar, ja auch Zusatz unorganischer Körper, besonders im Zustand feinster Verteilung, wie Platinschwamm (E. Pfuhl[58], Hata[59]). Das Wesen dieser für das Wachstum der Anaëroben bei Luftzutritt begünstigenden Wirkung besteht überall in der Bindung des freien Sauerstoffs oder in Reduktionswirkung, wie sie Liefmann[53] durch die Entfärbung gleichzeitig zugesetzten Methylenblaus direkt dartun konnte. — Endlich wird in der Natur der Anaëroben auch ihre oben erwähnte Anpassungsfähigkeit an aërobes Wachstum oft sehr zustatten kommen.

Literatur.

[1] Porodko, Jahrb. f. wiss. Bot., 41, **1904**. — [2] M. Wundt, Phil. Diss. Marburg **1906**; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 42, 97. — [3] Engelmann, Bot. Ztg., **1881**, 441; **1882**, 338; **1888**, 696. — [4] Beijerinck, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, 837, **1893**. — [4a] Lehmann & Curchod, ebd., II. Abt., Bd. 14, Nr. 15/16, **1905**. — [5] R. Müller, ebd., I. Abt., Bd. 41, 521 u. 621. — [6] Wittneben, ebd., Bd. 44, 99. — [7] Obici, ebd., Bd. 19, Nr. 9/10, **1896**. — [8] Willimsky, Arch. f. Hyg., Bd. 54, Nr. 4. — [9] Sartory & Mahen, C. r. soc. biol., T. 66, Nr. 21, **1909**. — [10] Bolley, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, 33, **1900**. — [11] Chudiakow, ref. ebd., II. Abt., Bd. 4, 389, **1898**. — [12] Berghaus, Arch. f. Hyg., Bd. 62, 172, **1907**. — [13] Escherich, Die Darmbakt. d. Säuglings, **1885**, 130. — [14] Rabinowitsch, Ztschr. f. Hyg., Bd. 20, 154, **1895**. — [15] Pasteur, C. r. acad. scienc., Paris, Ts. 52, 56, 75, 80. — [16] Nencki, Ueb. d. Zersetzung d. Gelatine, Bern **1876**; Beitr. z. Biol. d. Spaltpilze **1880**; Journ. f. prakt. Chemie, N.F. 19, 337. — [17] Nencki & Lachewicz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 33. — [18] Beijerinck, a) ref. Kochs Jahresb. d. Gärungsorganismen,

1893, 264; b) Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 11, 73, **1892**; c) ref. ebd., II. Abt., Bd. 6, 345, **1900**. — [19] Kabrhel, ebd., I. Abt., Bd. 25, 555, **1899**. — [20] Burri, ebd., II. Abt., Bd. 17, 804, **1907**. — [21] Kürsteiner, ebd., Bd. 19, Nr. 1—15, **1907** (Lit.!). — [22] Burri & Kürsteiner, ebd., Bd. 21, 289, **1908**. — [23] Koestler, ebd., Bd. 19, 40, **1907**. — [24] Pringsheim, ebd., Bd. 21, Nr. 22/23, **1908**. — [25] Gunning, Journ. f. prakt. Chemie, N.F. 16, 17, 20. — [26] Fermi & Bassu, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 38, **1905** (Lit.). — [27] Matzuschita, Arch. f. Hyg., Bd. 43, Nr. 3/4. — [28] Hüne, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 48, 135, **1909**. — [29] Girardi, Rif. med., **1907**, Nr. 38. — [30] Righi, ebd., **1894**, 205. — [31] Grixoni, ebd., **1895**, Nr. 194 bis 196, 209. — [32] Ferran, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 28. — [33] Pflüger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 10. — [34] Pasteur, C. r. acad. sc., Paris, T. 80; „Etudes sur la bière", Paris **1876**. — [35] Nägeli, Theorie d. Gärung, München **1879**. — [36] Liborius, Ztschr. f. Hyg., Bd. 1, 115, **1886**. — [37] Th. Smith, a) Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 1, **1895**; b) ebd., Bd. 22, 45, **1897**. — [38] Kitasato & Weyl, Ztschr. f. Hyg., Bd. 8, 41; Bd. 9, 17. — [39] Trenkmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 1038, 1087, **1898**. — [40] Ucke, ebd., Bd. 23, 997, **1898**. — [41] v. Hibler, ebd., Bd. 25, 602, **1899**. — [42] v. Ritter, ebd., II. Abt., Bd. 6, 206, **1900**. — [43] Bienstock, a) Arch. f. Hyg., 36, 335; b) Ann. Inst. Pasteur, **1903**. — [44] Kedrowski, Ztschr. f. Hyg., Bd. 20, **1895**. — [45] Scholtz, ebd., Bd. 27, 132, **1898**. — [46] Novy, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, 581, **1893**. — [47] Kitt, ebd., Bd. 17, 168, **1895**. — [48] Braatz, ebd., Bd. 17, 737, **1895**. — [49] Tarrozzi, ebd., I. Abt., Bd. 38, Nr. 5, **1905**. — [50] Wrzosek, a) ebd., Bd. 43, 17, **1907**; b) ebd., Bd. 44, 607, **1907**; c) Münch. med. Woch., **1906**, 2534. — [51] Harras, ebd., **1906**, 2237. — [52] Girardi, Rif. med., **1907**, Nr. 38. — [53] Liefmann, Münch. med. Woch., **1907**, 823. — [54] Calderini, Centralbl. f. Bakt., Orig., I. Abt., Bd. 51, 681, **1909**. — [55] Gaillemot & Szczawinska, C. r. soc. biol., 27 janv. **1908**. — [56] Rosenthal & Marcorelles, ibid., 9 mai **1908**. — [57] Cohendy, ibid., 14 déc. **1907**. — [58] E. Pfuhl, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 44, 378, **1907**. — [59] Hata, ebd., Bd. 46, 549, **1908**.

F. Ernährung der pathogenen Bakterien.

I. **Bakterien im Hungerzustand.** Nachdem die Betrachtungen des vorhergegangenen Abschnittes (E) zu der Erkenntnis geführt haben, daß der Lebensprozeß an sich, durch welchen die zur Entfaltung der Lebensäußerungen erforderlichen Energiemengen erzeugt werden, durchaus *destruktiver* Natur ist, — auf einer beständigen Zersetzung des lebenden Plasmas beruht —, ergibt sich von selbst, daß zum *dauernden* Bestand des Lebens *regenerative* Vorgänge nötig sind, durch welche das zersetzte lebende Plasma stets erneuert wird; dies geschieht eben durch die *Ernährung*. Es ist demnach vorauszusehen, daß *Bakterien in Abwesenheit von Nährstoffen* unter normalen Bedingungen rasch absterben müssen (und zwar um so rapider, je intensiver vorher Leben und Wachstum erfolgte, insbesondere beim Temperaturoptimum) und sich nur dann längere Zeit lebensfähig erhalten können, wenn der Lebensprozeß selbst und die Entfaltung von Lebensäußerungen auf Null oder doch auf ein unkenntlich geringes Minimum herabgesunken ist, d. h. im Zustand des *latenten Lebens*; — sei es, daß es sich um *echte Sporen* handelt (von denen ja längst bekannt ist, daß sie sehr lange ohne jede Anwesenheit von Nährstoffen ihre Lebensfähigkeit bewahren), sei es, daß *vegetative Formen unterhalb* des zur Entfaltung ihrer Lebensäußerungen gesteckten *Temperaturminimums* untätig verharren. Dieses theoretisch zu erwartende Verhalten der Bakterien im Hungerzustande ist in der Tat durch Versuche von Ficker[1] und London[2] experimentell bewiesen worden, nachdem bereits früher Gotschlich & Weigang[3] das in Kulturen nach Ueberschreitung der Akme der Entwickelung stattfindende massenhafte Absterben durch Nahrungsmangel erklärt hatten (siehe unten). So fand Ficker an vom

Nährsubstrat abgehobenen und in der feuchten Kammer konservierten Choleravibrionen (herrührend von jungen, 24-stündigen Agarkulturen), daß bei 37° schon nach 36h alle Individuen abgestorben waren, während bei 25° völliges Absterben erst nach 10—12 Tagen, bei 11° erst nach 33—42 Tagen und bei 0° erst nach 42—47 Tagen stattfand. Bei Zugabe kleinster Nährstoffmengen hielten sich dieselben Cholerabacillen bei 37° bis 1 Woche. — Außerdem ergaben jedoch diese Versuche noch eine weitere bemerkenswerte Tatsache, die theoretisch nicht vorauszusehen war, nämlich die erheblich höhere Widerstandsfähigkeit älterer Individuen gegen den Hunger. In Londons Versuchen an Milzbrandbacillen und Streptokokken, in denen das Absterben durch Messung des Volumens der (in nichtnährendem Medium, physiologischer NaCl-Lösung oder Wasser) aufgeschwemmten Bakterienmasse festgestellt wurde, zeigte sich das in der Tatsache, daß stets zwei Inanitionsperioden zu unterscheiden waren: eine anfängliche, kurze, nur wenige Tage umfassende Periode, auf die der Hauptteil des Gesamtverlustes der Bakterienmasse entfiel, — und eine zweite längere (bis 3 Monate), innerhalb welcher nur noch ein sehr geringer weiterer Verlust stattfand. Durch sehr exakt abgestufte Versuche stellte Ficker fest, daß das völlige Absterben von Choleravibrionen bei Brutwärme nach sehr verschiedener Zeit erfolgte, je nachdem dieselben aus einer jungen oder älteren Kultur stammten; so z. B. bei 20—24-stündiger Kultur nach 26 und 35h; bei 48-stündiger Kultur zwischen 4 und 5 Tagen, bei 72-stündiger Kultur nach 10—12 Tagen, bei 7-tägiger Kultur noch nicht nach 50 Tagen! In älteren Kulturen haben offenbar die überlebenden Individuen den neuen Ernährungsbedingungen sich zweckmäßig angepaßt, indem sie mit dem nunmehr spärlicher vorhandenen Nährmaterial sparsamer wirtschaften und daher weit länger auszukommen vermögen: das Wesen dieser Anpassung der älteren Individuen kann, nach unseren vorhergegangenen Betrachtungen, in nichts anderem gesucht werden, als in einer Veränderung ihres lebenden Plasmas in dem Sinne, daß die dem Lebensprozeß zugrunde liegenden Zersetzungsvorgänge nunmehr mit geringerer Intensität ablaufen, — d. h. (nach Analogie der zu völliger Latenz des Lebens führenden Sporenbildung) wahrscheinlich im Sinne einer Konzentration der Leibessubstanz (Körnchenbildung usw.), wie sie ja bei der erhöhten Plasmolysierbarkeit älterer Individuen (vgl. S. 66) leicht zustande kommen muß und in der Tat in älteren Kulturen oft nachgewiesen (aber falsch gedeutet als „Arthrosporen“ usw.) ist.

II. **Der Stoff- und Kraftwechsel der Bakterien** dient, ganz wie bei den höheren Lebewesen, in erster Linie dem Zweck, die durch die verschiedenen Lebensäußerungen (chemische Wirkungen, Eigenbewegung, Licht- und Wärmeerzeugung etc.) ständig verbrauchten Energiemengen zu ersetzen, zweitens zum Ansatz neuen lebenden Plasmas und zu Wachstum und Vermehrung. Wir können hiernach einen dynamogenen und einen plastischen Anteil des Stoff- und Kraftwechsels der Bakterien unterscheiden. Die Messungen des Stoffwechsels erfolgten meist durch Vergleich der während des Bakterienwachstums aus dem Nährsubstrat aufgenommenen und ausgeschiedenen Stoffe; hierzu eignete sich ganz besonders die quantitative Untersuchung der direkten Gasatmung der Bakterien, Kohlensäureabgabe und Sauerstoffaufnahme, da es sich hier um einen Prozeß von allgemeinster biologischer Bedeutung handelt, der den Bakterien mit sämtlichen höheren Lebewesen gemein-

sam ist. Diese direkte Gasatmung der Bakterien ist zuerst gelegentlich von LÜBBERT [3a] und in umfangreicher Weise von HESSE [10a] untersucht worden. Es ergab sich, daß die Intensität des Gaswechsels der Geschwindigkeit des Wachstums und der Vermehrung parallel geht und bei optimalen Versuchsbedingungen am stärksten ist. Unter gleichen Versuchsbedingungen sind die Resultate bei der gleichen Art konstant; verschiedene Arten dagegen zeigen starke und oft recht charakteristische Verschiedenheiten. Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß weit mehr O_2 aufgenommen wird, als in der ausgeschiedenen CO_2 erscheint; das Plus an Sauerstoff wird zu plastischen Zwecken verwandt (Aufbau der Bakterienleiber), wie auch daraus hervorgeht, daß die Größe der Sauerstoffretention mit der Intensität der CO_2-Ausscheidung parallel geht und während der Zeit des stärksten Wachstums den höchsten Wert erreicht. — Anaërobe zeigen gleichfalls CO_2-Abscheidung, die aus der „intramolekularen Atmung", der primären Spaltung des lebendigen Plasma ohne Mitwirkung äußeren O_2 herrührt. — SCHEURLEN [4a] machte auf die Möglichkeit aufmerksam, daß die in HESSES Versuchen aufgetretene CO_2-Abscheidung vielleicht nicht von der Atmung der Bakterien herrühre, sondern aus der (zur Neutralisation des Agar) verwendeten Soda (durch sauere Stoffwechselprodukte) abgespalten sein könne: nach HESSE [5b] ist jedoch die abgeschiedene CO_2-Menge viel größer als diejenige, die aus der Soda stammen könnte; auch wäre SCHEURLENS Annahme in keiner Weise imstande, weder die funktionelle Abhängigkeit des Gaswechsels von der Wachstumsenergie, noch auch die Tatsache der Sauerstoffretention zu erklären.

Spätere Untersuchungen vom Verf. (nicht veröffentlicht), sowie von SCHITTENHELM & SCHRÖTER [5a] und RIEMER [6a] haben die Ergebnisse HESSES in allen wesentlichen Punkten bestätigt. Der Atmungsquotient ($CO_2 : O_2$) der bei Abwesenheit gärfähigen Materials, wie gesagt, unter 1 ist (ca. 0,71—0,78, da mehr Sauerstoff für plastische Zwecke verbraucht wird als in der CO_2 wieder zum Vorschein kommt) ändert sich sofort zugunsten der CO_2-Ausscheidung sobald gärfähiges Material geboten wird und steigt dann bis 1,87. Parallel mit dem Verlauf der Wachstumskurve (vgl. später S. 140) zeigte sich in RIEMERS Versuchen, wo die quantitative CO_2-Bestimmung in bezug zur Bakterienmasse als Index des Stoffwechsels benutzt worden war, ein anfänglicher rascher Anstieg, und und darauf ein Absinken: letzteres erfolgt bei Anwesenheit von Zucker rascher, infolge der Säurebildung (welche sich übrigens durch $CaCO_3$-Zusatz ausschalten ließ); im weiteren Verlaufe des absteigenden Astes der Entwickelungskurve wurden dann auch sekundäre Vermehrungs- und Rückgangsperioden beobachtet. — Was das Verhältnis des plastischen zum dynamogenen Anteil des Stoffwechsels betrifft, so hatten schon HESSES Versuche ergeben, daß dieses Verhältnis ein ganz anderes in der jungen Kultur ist als in der alten; im Jugendzustand entfällt ein viel größerer Teil des Stoffwechsels für plastische Aufgaben, wie dies ja durch das üppige Wachstum verständlich ist. — Im allgemeinen überwiegt der dynamogene Anteil des Stoffwechsels erheblich die plastische Quote; so fanden ARNAUD & CHARRIN [9], daß der Bac. pyocyaneus bei Wachstum in 5 $^0/_{00}$ Asparaginlösung von dem aufgenommenen Stickstoff nur etwas 5 Proz. zu plastischen Zwecken verbraucht hatte; auf konzentrierteren Nährböden (Gelatine) stieg die plastische Quote des Stoffwechsels auf 30 Proz. Zu ganz analogen Resultaten kam später RUBNER [7a], der gleichzeitig feststellte, daß auch die quantitative Aus-

nutzung der Nährstoffe viel besser in konzentrierteren als in stark verdünnten Lösungen war. —

Während in allen bisherigen Untersuchungen immer nur der Stoffwechsel berücksichtigt wurde und demnach der Energieaufwand für rein physikalische Lebensäußerungen (Eigenbewegung, Wärmeerzeugung etc.) außer Betracht bleiben mußte, besitzen wir seit den letzten Jahren umfassende Untersuchungen von Rubner[7b] und Tangl[8a], welche den gesamten Energieumsatz des Bakterienlebens berücksichtigen; zu diesem Zweck wurde durch kalorimetrische Untersuchungen der Energiegehalt des Nährsubstrats vor und nach stattgefundenem Bakterienwachstum bestimmt und etwaige Energieverluste durch gasförmige Stoffwechselprodukte in Rechnung gezogen; der für plastische Zwecke verbrauchte Anteil an Energie ließ sich wieder durch kalorimetrische Untersuchung der vom Nährboden getrennten Bakterienernte auswerten. (Die Verbrennungswärme von 1 g trockener Bakterien ergab ca. 4500 Kalorien.) Auch hier ergab sich, daß die plastische Quote etwa nur $^1/_8$—$^1/_3$ des Gesamtenergiewechsels ausmacht.

III. **Allgemeines über Ernährung der pathogenen Bakterien.** Entsprechend der chemischen Zusammensetzung des Bakterienleibes, an dem hauptsächlich C, N, H, O, S, P und gewisse Salze (nach Benecke[9a] für Pyocyaneus K und Mg) Anteil haben, muß auch bei der Regeneration des Plasmas durch die Ernährung für jedes einzelne dieser Elemente Ersatz geschaffen werden. Wenn auch nur ein einziges im Lebensprozeß eines Mikroben erforderliches Element in einem (sonst noch so vortrefflich beschaffenen) Nährmedium fehlt, so bleibt selbstverständlich das Wachstum vollständig aus. Doch genügen von den Nährsalzen ganz minimale Mengen, nach Benecke z. B. 0,02 mg K in 100 ccm. Auch kann K durch Rb oder Cs vertreten werden, nicht aber durch Li, Na oder NH_4; andererseits war Mg durch Ca nicht vertretbar. Jedes Element muß, um zur Ernährung der Mikroben dienen zu können, in Form bestimmter chemischer Verbindungen dargereicht werden, die diesem Zwecke mehr oder minder trefflich dienen — mit anderen Worten, eine verschiedene Nährtüchtigkeit haben. Die Nährtüchtigkeit eines Stoffes hängt sowohl von seiner chemischen Zusammensetzung als auch von der Natur des zu ernährenden Bakteriums ab. Schon mit Rücksicht auf die außerordentlich großen Differenzen bezüglich der Ansprüche an das Nährsubstrat, welche allein unter den pathogenen Bakterien (von den Saprophyten ganz abgesehen!) vorkommen (vgl. weiter unten), ist es ganz aussichtslos, allgemein gültige Beziehungen zwischen Nährtüchtigkeit und chemischer Zusammensetzung eines gegebenen Stoffes aufzustellen. Solche allgemeine Beziehungen, wie sie z. B. von Loew[4] aufgestellt worden sind, haben sich noch nie behaupten können; so sei nur daran erinnert, daß das oxalsaure Ammonium, welches nach Loews Theorie durchaus untauglich zur Ernährung sein soll (wegen der zum Eiweißaufbau ungeeigneten 2 COOH-Gruppen), von Proskauer & Beck[5] als vortrefflicher Nährstoff des Tuberkelbacillus erkannt worden ist und für diesen Mikroben sogar ganz für sich allein den ganzen C-Bedarf zu decken vermag.

Abgesehen von den außerordentlich bedeutenden Artdifferenzen der verschiedenen Bakterien, sind es noch die folgenden Momente, die eine Aufstellung solcher allgemeinen Beziehungen unmöglich machen. Erstens

ist völlig unbekannt, in welcher Weise bei den Bakterien die Assimilation der Nährstoffe verläuft und welches das erste Assimilationsprodukt auf dem Wege zum lebenden Eiweiß ist; ganz sicher ist es nicht die Stärke, da sie bei Bakterien, im Gegensatz zu den Zellen höherer Pflanzen, nur ganz ausnahmsweise gefunden wird und also offenbar nur eine untergeordnete Rolle spielt. Zweitens ist vielfältig festgestellt, daß der Nährwert eines Stoffes durch die Anwesenheit anderer gesteigert werden kann, ja daß zuweilen ein Stoff erst bei Gegenwart bestimmter anderer Substanzen nährtüchtig wird und ohne diese letzteren überhaupt unverwendbar bleibt; insbesondere vermag der Tuberkelbacillus erst bei Anwesenheit von Glyzerin gewisse andere Stoffe auszunutzen, so z. B. Amidosäuren (Glykokoll, Leucin, Asparagin) und Kohlehydrate (Proskauer & Beck[5]), sowie organische Säuren (Maassen[6]). Drittens ist es, nach Analogie der bei Schimmelpilzen gemachten Erfahrungen gar nicht ausgeschlossen, daß die Ernährung der Bakterien in verschiedenen Stadien ihrer Entwickelung vielleicht ganz verschiedener Nährstoffe bedarf (insbesondere für die Sporenbildung); auch sei hier auf später (S. 118) zu besprechende Tatsachen hingewiesen, aus denen hervorgeht, daß gewisse Nährstoffe nicht für das Wachstum der betreffenden Art, sondern nur für die Ausübung gewisser Funktionen unentbehrlich sind, so z. B. Phosphate und Magnesiumsulfat für Produktion gewisser Farbstoffe. Desgleichen sind bei fakultativen Anaëroben zur Ermöglichung des anaëroben Wachstums ganz bestimmte C-Quellen (Kohlehydrate, sowie einige höhere Alkohole und hydroxylierte organische Säuren) erforderlich (Ritter[10b]). Endlich sei daran erinnert, daß nach Cramer (vgl. S. 74 f.) die Bakterien selbst, in der chemischen Zusammensetzung ihres Zelleibes, sich einer verschiedenen Beschaffenheit des Nährsubstrats in sehr weitgehender Weise anzupassen vermögen und daß demgemäß selbst dieselbe Art sehr verschiedene Ansprüche betreffs ihrer Ernährung stellt. Insbesondere fällt auch die quantitative Ausnutzung der dargebotenen Nährstoffe, je nach der Natur der äußeren Bedingungen, sehr verschieden aus: so fand Cramer[7], daß der Cholerabacillus den Stickstoff in alkalischer Bouillon sehr vollständig (zu 90 bis 95 Proz.) ausnutzt, während der Stickstoff der eiweißfreien Uschinskyschen Nährlösung (vgl. weiter unten) nur zu 2—3 Proz. aufgenommen wurde. Ferner erwies Cramer[7], daß der Grad der quantitativen Ausnutzung eines gegebenen Nährstoffs noch von mehreren anderen Bedingungen abhängt: von Luftzutritt, durch den die Ausnutzung erheblich begünstigt wird — von dem Mengenverhältnis, in welchem der betreffende Nährstoff im Substrat vorhanden ist (indem bei höherem Eiweißgehalt eine relativ geringere Ausnutzung stattfindet) — von der Anwesenheit anderer Nährstoffe in demselben Substrat (indem z. B. in Agar mit 5 Proz. Traubenzuckergehalt die Ausnutzung der Eiweißstoffe, trotz üppigerer Entwickelung der Kultur, eine viel geringere war als in zuckerfreiem Agar). Auf gewöhnlichem Agar fand Cramer[7] (beim Pneumoniebacillus, Rhinosklerombacillus, Pfeifferschen Kapselbacillus) eine Ausnutzung von 4,4—7,5 Proz. der Trockensubstanz des Nährsubstrats. Kappes[8] fand beim Prodigiosus und Xerosebacillus 12 Proz.

Alle diese Beobachtungen beweisen, wie ungeheuer kompliziert und verschiedenartig sich die Verhältnisse der Ernährung und Assimilation, selbst bei derselben Bakterienart und dem gleichen Nährstoff gegenüber, unter verschiedenen Bedingungen gestalten; an eine einfache Ableitung der Nährtüchtigkeit einer gegebenen Substanz aus ihrer chemischen Be-

schaffenheit ist also nicht zu denken. Von desto größerem praktischen Werte sind die speziellen, an den einzelnen Nährstoffen angestellten Beobachtungen, zu denen wir uns jetzt wenden.

IV. Spezielle Betrachtung der einzelnen Nährstoffe. Unter den stickstoffhaltigen Nährstoffen nehmen für die pathogenen Bakterien die Eiweißstoffe und ihre nächsten Abkömmlinge den ersten Platz ein, während dieselben für Saprophyten meistens ent-entbehrlich, bisweilen direkt unverwendbar sind. Im einzelnen ergeben sich unter den pathogenen Arten wieder große Verschiedenheiten. Da sind zunächst Arten, die notwendig auf Substanzen des lebenden Organismus, und zwar oft nur einer ganz bestimmten Species, angewiesen sind und für die vorläufig eine Züchtung auf künstlichem Substrat noch nicht ermöglicht werden konnte (Recurrens- und Syphilisspirochäte, Hundswuterreger). Für einige dieser Arten hat man neuerdings eine künstliche Reinzüchtung innerhalb des lebenden Organismus erreichen können, durch Züchtung in Kollodiumsäckchen, die in die Bauchhöhle oder das Unterhautzellgewebe empfänglicher Tiere eingebracht wurden und allen diffusiblen Stoffen des lebenden Organismus Zutritt gewähren (Nocards Züchtung des Erregers der Peripneumonie des Rindes). Andere pathogene Bakterien, obzwar auf künstlichem Substrat gedeihend, sind noch auf eine sehr beschränkte Anzahl von Nährsubstraten, auf nahe Abkömmlinge des lebenden Eiweiß, angewiesen oder finden doch auf anderen Substraten nur ein sehr kümmerliches Fortkommen; so kann sich der Influenzabacillus fast ausschließlich nur auf hämoglobinhaltigem Substrat ernähren (daneben auch auf Eigelbnährböden, Nastjukow [11]). Hierbei findet in vielen Fällen eine spezifische Elektion zwischen chemisch nahe verwandten Substanzen statt; so ist z. B. Kaninchenblutserum ein elektiver Nährboden für Pneumokokken (Mosny [12], de Christmas [13], Besançon & Griffon [14]), desgleichen Hasenblutserum für den Tetanusbacillus (v. Hibler [15]); so ist für sicheres Wachstum des Gonococcus nach Wassermann [16] Anwesenheit unkoagulierten Serumalbumins Bedingung, wobei wieder das menschliche Serum einen elektiven Nährboden darstellt (jedoch nicht jedes menschliche Serum gleich gut verwendbar ist und einzelne Sera zuweilen sogar negative Resultate ergeben, Scholz [17], Wertheim [18]). (Andererseits vermag nach Dieudonné [17a] und Pfaundler [18a] das Bact. coli überhaupt nicht natives Eiweiß anzugreifen.) Praktische Wichtigkeit hat insbesondere die Herstellung eines elektiven Nährbodens zur Züchtung der Diphtheriebacillen, wozu sich nach Löfflers Vorschrift am besten das (mit Traubenzucker versetzte) Kälberserum, nach Joos [19] noch besser Schweine-, nächstdem Pferdeserum eignet; Deycke [20] empfiehlt zu gleichem Zweck einen künstlich mit Pankreassaft verdauten Alkalialbuminatnährboden. Selbst bei Arten, die sonst nicht sehr anspruchsvoll in ihrer Ernährung sind und auf den verschiedensten einfachen Substraten fortkommen, finden sich solche spezifische Begünstigungen oder Hemmungen durch bestimmte Eiweißkörper: so wächst der Choleravibrio auf Alkalialbuminatnährboden (Deycke) und auf Blutalkaliagar (Dieudonné) auffallend üppig, während Streptococc. erysipelat. darauf gar nicht fortkommt. Desgleichen wirkt „Nährstoff Heyden“ (ein Gemenge verschiedener Albuminosen) spezifisch begünstigend auf das Wachstum von Tuberkel-

bacillen, wie zuerst HESSE[21] fand und wie dann von SOUDERN[22], BRONSTEIN[23], JOCHMANN[24] und C. FRÄNKEL[25] bestätigt wurde.

Hier mag auch der zahlreichen Versuche gedacht werden, durch Verwendung bestimmter Organe oder Organextrakte zur Nährbodenbereitung spezifische Wirkungen auf pathogene Mikroorganismen, und womöglich differential-diagnostisch verwendbare Verschiedenheiten zwischen verschiedenen Arten zu erreichen. Begünstigende Wirkungen wurden hierbei ziemlich selten konstatiert, so von CANTANI[25a] die Wachstumsförderung von Gonokokken, Tuberkel- und Influenzabacillen durch Sperma und Hodensaft des Rindes, so von RÖMER[26] und FICKER[27] der begünstigende Einfluß des Mucins (ausgestrichene Sputumteilchen) auf die Entwickelung der Tuberkelbacillen; ferner von FICKER[27] und von v. HIBLER[15] die bedeutende Begünstigung der Tuberkelbacillen und verschiedener Anaëroben auf Gehirnnährböden. Viel häufiger wurden auf solchen Organextraktnährböden Entwickelungshemmung (und zwar verschiedenen Arten gegenüber oft in sehr verschiedener Weise) beobachtet; so von TRIOLO[28] und SANARELLI[28a] im Mundspeichel, von AHLSTRÖM[29], BERNHEIM[30], BACH[31] in Tränenflüssigkeit, von HEUSSEN[32], KOPP[33], KOTLAR[34], WROBLEWSKI[35], LIVINGOOD[36], G. MAYER[37] in Nieren-, Thyreoïdea-, Pankreas-, Nebennieren-, Milzextrakt-, Gallen- und Speicheldrüsen-Nährböden; häufig wurde hierbei konstatiert, daß der entwickelungshemmende Einfluß beim Kochen der Organnährböden verschwand — ein Umstand, der diese Erscheinungen den an anderer Stelle dieses Handbuchs zu beschreibenden bakterienfeindlichen Eigenschaften der Körpersäfte annähert.

Nächst den eigentlichen Eiweißkörpern kommen für die Stickstoffernährung der pathogenen Mikroorganismen hauptsächlich Peptone und Leimsubstanzen (beide bekanntlich allgemein in den künstlichen Kulturmedien angewandt) in Betracht. Mit Hilfe der peptonisierenden Fermente (vgl. unten) können auch die Bakterien selbst nicht-diffusible Eiweißstoffe spalten und der Assimilation zugänglich machen. — Sehr bemerkenswert ist nun aber, daß die pathogenen Bakterien, obgleich doch dem eiweißreichen Nährboden des infizierten Organismus angepaßt, auch in Nährlösungen zu wachsen vermögen (und oft sogar zu üppiger Entwickelung gelangen), die gar keine Eiweißsubstanzen oder eiweißähnliche Körper enthalten, sondern die den Nährstoff lediglich in Form einfacher, ihrer chemischen Konstitution nach wohl gekannter (und der künstlichen Synthese aus den Elementen zugänglicher) chemischer Verbindungen darbieten. Hierzu eignen sich am besten Amidosäuren und Amide (Leucin, Asparagin), die ja auch integrierende Bestandteile des Eiweißmoleküls sind; insbesondere hat das Asparagin in der sogenannten USCHINSKYschen[38a] eiweißfreien Nährlösung Verwendung gefunden, in der eine große Anzahl pathogener Mikroorganismen leicht zur Entwickelung zu bringen ist; das ursprüngliche Rezept derselben (1 Proz. milchsaures Ammoniak, 0,34 Proz. Asparagin, 4 Proz. Glyzerin, 5 Proz. NaCl, 0,1 Proz. K_2HPO_4, 0,02 Proz. $MgSO_4$, 0,01 Proz. $CaCl_2$) wurde später von C. FRÄNKEL[39] vereinfacht (0,4 Proz. Asparagin, 0,6 Proz. milchsaures Ammoniak, 0,5 Proz. NaCl, 0,2 Proz. K_2HPO_4). — Kreatinin wurde von LÜBBERT[40] als diejenige einfachste Verbindung erkannt, die für den Staphylococcus pyogenes aureus gleichzeitig als C- und N-Quelle dienen kann. — Sorgt man jedoch für eine Deckung des C-Bedarfs aus einer be-

sonderen stickstofflosen Verbindung (vgl. weiter unten), so kann man als N-Quelle noch weit einfachere Verbindungen darreichen. So erzielten Proskauer & Beck[5] beim Tuberkelbacillus (nachdem schon Kühne[41] denselben in einer kompliziert zusammengesetzten eiweißfreien Nährlösung gezüchtet hatte) Wachstum in folgender einfachster Nährlösung: 0,35 Proz. käufliches Ammoniumkarbonat, 0,15 Proz. Monokaliumphosphat, 0,25 Proz. $MgSO_4$, 1,5 Proz. Glyzerin; charakteristisch für die spezifischen Artverschiedenheiten in der Ernährung ist auch die Tatsache, daß viel höhere organische N-haltige Stoffe, die für andere Mikroben trefflich verwendbar sind (Harnstoff und seine Derivate, — die Substitutionsprodukte der Amidosäuren, als Sarkosin, Hippursäure) zur Ernährung des Tuberkelbacillus sich als durchaus untauglich erwiesen. — Ferner gelang es Voges & Proskauer[42], die zahlreichen Arten der Bakterien der hämorrhagischen Septikämie mit Ammonsulfat als einziger N-Quelle zu züchten. — Bisweilen ergaben sich durch solche Züchtungsversuche auf möglichst einfachen Substraten auch differential-diagnostisch verwertbare Momente; so vermag, nach Capaldi & Proskauer[43], Bact. coli in eiweißfreier Lösung trefflich zu wachsen, während der Typhusbacillus nur kümmerlich darin gedeiht; dagegen findet der letztere besonders gute Ernährungsbedingungen in einer Lösung von 2 Proz. Pepton Witte mit 1,1 bis 0,2 Proz. Mannit, und kommt darin sogar rascher fort als Bact. coli. — Cyanverbindungen und Nitrate sind als Nährstoffe für Bakterien absolut unverwendbar.

Was die stickstofffreien Nährstoffe anbelangt, so ist schon erwähnt, daß viele Bakterien in geeignetem N-haltigen Nährsubstrat keiner solchen bedürfen, sondern ihren C-Bedarf gleichzeitig mit ihrem N-Bedarf aus der gleichen Verbindung decken; so Cholerabacillen in Peptonwasser, so der Tetanusbacillus bei ausschließlicher Peptonernährung (Chudiakow[44]). Andere Bakterien bedürfen jedoch durchaus einer eigenen C-Quelle; als solche sind insbesondere Kohlehydrate und Glyzerin zu nennen. Für den Tuberkelbacillus ist Glyzerin ein fast unentbehrlicher Nährstoff; am ehesten können noch Stärke und Fruchtzucker dafür eintreten. Organische Säuren sind nach Maassen[6] für Typhus- und Colibacillen, Pfeifferschen Kapselbacillus und auch (aber nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Glyzerin) für den Tuberkelbacillus trefflich verwendbar; dagegen nur wenig geeignet für Diphtheriebacillen und ganz ungeeignet für Milzbrandbacillen. Von elektivem Verhalten sei erwähnt, daß der Typhusbacillus Tricarballytsäure verwenden kann, was Coli nicht vermag (Maassen); vor allem sei hier noch kurz der zuerst von Pasteur[45] entdeckten Spaltung optisch inaktiver Verbindungen (z. B. der Traubensäure) gedacht, bei der die eine optisch aktive Komponente (die Rechts-Weinsäure) völlig aufgezehrt wird und die andere (die Links-Weinsäure) übrig bleibt; Literatur über solche Spaltungen racemischer Verbindungen siehe bei Winkler[46]. — Fette werden durch viele pathogene Mikroorganismen gespalten, wobei dann das Glyzerin als Nährmaterial ausgenutzt wird (v. Sommaruga[47], Schreiber[47a]), besonders wenn für Bindung der entstehenden Säure, z. B. mittels $CaCO_3$, gesorgt ist; andererseits kommt bei hohem Fettgehalt des Nährbodens Entwickelungshemmung zustande (Manfredi[48]), durch die sich vielleicht das spontane Absterben pathogener Bakterien in den fettig degenerierten Produkten der durch sie gesetzten Krankheits-

herde erklärt. Fettspaltende Kokken wurden von SCHWARTZ & KAYSER[48a] bei putrider Bronchitis gefunden. Lanolin fand GOTTSTEIN[49] völlig unverwendbar für Bakterien. Lecithin erwies sich als wachstumsbegünstigend besonders für den Milzbrandbacillus (PODWYSSOTZKY & TARANUCHIN[50]), auch für Diphtherie- und Tuberkelbacillen (MARPMANN[51]); durch Kochen der lecithinhaltigen Nährböden geht die begünstigende Wirksamkeit verloren.

Die zur Ernährung der pathogenen Spaltpilze erforderlichen mineralischen Bestandteile sind oben bei den Angaben über eiweißfreie Nährlösungen erwähnt; entsprechend ihrem Ueberwiegen als Bestandteil der Bakterienasche, spielt die Phosphorsäure die erste Rolle; Chloride fanden PROSKAUER & BECK[5] beim Tuberkelbacillus ganz entbehrlich, desgleichen Kalksalze bei anderen Bakterien (LOEW[52]). Zwischen Co und Mg einerseits, K und Na andererseits scheint nach KAPPES[8] eine wechselseitige Vertretung möglich zu sein. Auch gegenüber den Salzen ist elektives Verhalten beobachtet, indem der Cholerabacillus insbesondere die leichtlöslichen Erdalkalisalze der Nährlösung aufnimmt (R. KAUFMANN[53]). Auch sind nach VOGES[53a] Natriumsalze für das Wachstum des Cholerabacillus weit günstiger als K-Salze. Ein geringer Eisenzusatz soll bisweilen begünstigend wirken (USCHINSKY[38b]).

IV. **Konzentration und Reaktion des Nährsubstrats.** Die Konzentration des Nährbodens kann innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwanken; doch sind die Bakterien im allgemeinen viel mehr befähigt in sehr verdünnten Nährlösungen zu wachsen, als auf sehr konzentriertem Substrat; auf letzterem tritt leicht Entwickelungshemmung ein, weshalb Wasserentziehung, wie bekannt, ein vortreffliches Konservierungsmittel für fäulnisfähige organische Substanzen bildet; dagegen vermögen Schimmelpilze noch auf sehr konzentriertem, oberflächlich eingetrocknetem Substrat zu wuchern. Was die obere Grenze der zulässigen Konzentration anbelangt, so kommt es sehr auf die chemische Natur der in so starken Mengen anwesenden Substanz an; so fand KAPPES[8] bei einer Steigerung des Peptongehalts über 5 Proz. und des Fleischextraktgehalts bis 7,5 Proz. schon völlige Wachstumshemmung bei einem Gesamttrockengehalt des Nährbodens von 25 Proz., während L. WOLF[54] und JORNS[54a] auf Nährböden, in denen die abnorm hohe Konzentration durch Gelatine oder Agar bewirkt war, Cholera-, Typhus- und Milzbrandbacillen noch bis 50 Proz. Trockensubstanz gedeihen und das Wachstum erst bei 60 Proz. sistieren sahen. Den Staphylococcus pyogenes aureus sah LÜBBERT[40] noch bis 48 Proz. Rohzuckergehalt gedeihen (und andererseits bis hinab zu 0,3 Proz. gelöster Stoffe!); beim Milzbrandbacillus beobachtete SCHREIBER[55] folgende Maxima, die nicht überschritten werden durften: Traubenzucker 15 Proz., Maltose 6 Proz., Glyzerin 5 Proz., Fleischextrakt 12 Proz., Kaliumphosphat 3 Proz. (Minimum 0,1 Proz.), Magnesiumsulfat 2 Proz. (Minimum 0,05 Proz.) usw. Gegen hohe Konzentrationen von Kochsalz sind viele Bakterien sehr unempfindlich (MAZUSCHITA[56]); LACHNER-SANDOVAL[57] beobachtete eine Streptothrix, die noch bis 16 Proz. NaCl schwaches Wachstum zeigte; die „salzliebenden“ Bakterien LAMBERTS[58] wachsen noch üppig bei 20 Proz. NaCl-Gehalt. — Von interessanten Artdifferenzen betreffend das Wachstum in sehr verdünnten Lösungen sei erwähnt, daß der Cholerabacillus noch in 30—40-fach verdünnter Bouillon gut wächst, während der Pestbacillus schon bei einer Verdünnung von 1 : 3 erhebliche

Beeinträchtigung erkennen läßt und in 10-fach verdünnter Bouillon überhaupt nicht mehr wächst. (Bericht d. Deutschen Pestkommission. — Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 16, S. 259.)

Was die Reaktion des Nährsubstrats anbelangt, so ist im allgemeinen eine schwache Alkaleszenz den pathogenen Bakterien am zuträglichsten; Soda ist für die meisten Arten zuträglicher als Aetznatron (Deelemann [59]); nur der Milzbrandbacillus zeigt das entgegengesetzte Verhalten. Sehr starken Alkaliüberschuß verträgt der Choleravibrio (Hesse [60]), der noch auf Nährböden von so hoher Alkaleszenz wächst, daß Curcumapapier deutlich gebräunt wird. Das Optimum und die Grenzwerte der alkalischen und sauren Reaktion sind vielfach bestimmt; vgl. bei Lübbert [40], Deelemann [59], Cobbett [61], Schreiber [55], Laitinen [62], sowie im speziellen Teil bei den einzelnen Bakterienarten; auch an widersprechenden Angaben, insbesondere betr. den Gonococcus, fehlt es nicht. —

Neutrale Reaktion stellt nach Wladimiroff & Kresling [63] für den Pestbacillus das Optimum dar. — Saure Reaktion ist vorteilhaft für Typhusbacillen (Uffelmann [64]) und Tuberkelbacillen (wie neuerdings insbesondere von Ficker [27] festgestellt und von Jochmann [65] bestätigt); ferner seien die sogenannten „acidophilen" (besser „säurewiderstandsfähigen") Bacillen des Säuglingsstuhls erwähnt (Finkelstein [66], Rodella [67]), die noch bis zu einem Gehalt von 0,5—1 Proz. Essigsäure gedeihen. Ueberhaupt ist die Säureempfindlichkeit der pathogenen Bakterien gar nicht so groß als man früher annahm; unter zahlreichen untersuchten Arten fand Schlüter [68] nur beim Erysipel-Streptococcus Schädigung selbst durch die kleinsten Säuremengen; auch der Choleravibrio geht schon in sehr schwach sauren Lösungen zugrunde (Hesse [60]). Sehr eingehende Untersuchungen und tabellarische Zusammenstellungen über die Empfindlichkeit zahlreicher Arten gegenüber Säuren, Alkali und einigen anderen Substanzen bei Fermi [69]. —

Das verschiedene Verhalten der einzelnen Arten gegenüber der Reaktion des Nährmediums wird vielfach in differential-diagnostischer Hinsicht verwertet, indem man zur Herauszüchtung der spezifischen Arten aus Gemischen Nährböden von einer stark abweichenden Reaktion wählt, auf denen die gesuchte Art trefflich fortkommt, während andere Bakterien mehr oder minder gehindert werden; so benutzt man zur Choleradiagnose stark alkalische, zur Typhuskultur saure Nährböden. —

Literatur über Ernährung der pathogenen Bakterien.

I. Bakterien im Hungerzustand. [1] Ficker, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, **1898**. — [2] London, Arch. d. sciences biol., Pétersbourg **1897**, T. 6, 71. — [3] Gotschlich & Weigang, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20. **1895**.

II. Stoff- und Kraftwechsel. [3a] Lübbert, Biolog. Spaltpilzuntersuchung. Der Staphylococc. pyog. aur., **1886**, 38. — [4a] Scheurlen, Arch. f. Hyg., Bd. 26, 29. — [5a] Schittenhelm & Schroeter, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 40, und Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 35, **1904**. — [5b] Hesse, Arch. f. Hyg., Bd. 28, 307. — [6a] Riemer, Arch. f. Hyg., Bd. 71, 131, **1909**. — [7a] Rubner, Arch. f. Hyg., Bd. 57, **1906**. — [7b] Ders., ebd., Bd. 48, 260. — [8a] Tangl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 98, 475.

III. Allgemeines über Ernährung. [4] Loew, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, 690, **1891**; Bd. 12, 361, **1892**. — [5] Proskauer & Beck, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, 128, **1895**. — [6] Maassen, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 12, 340. — [7] Cramer, Arch. f. Hyg., Bd. 16, 170 u. 190; Bd. 22, 176. — [8] Kappes,

Inaug.-Diss., Leipzig **1890**. — [9] ARNAUD & CHARRIN, C. r. d. l'acad. d. sciences, T. 112, 755 u. 1157. — [9a] BENECKE, Bot. Ztg., Bd. 65, Abt. 1, **1907**. — [10] HESSE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, 17 u. 183. — [10a] Ders., ebd., Bd. 17, 183; Bd. 25, 477. — [10b] RITTER, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 20, 21, **1908**.

IV. Spezielle Betrachtung der einzelnen Nährstoffe. [11] NASTJUKOW, ref. Baumgartens Jahresber., **1893**, 203. — [12] MOSNY, C. r. soc. biolog., **1895**, Nr. 37. — [13] DE CHRISTMAS, Annal. Pasteur, **1897**, 609. — [14] BÉSANÇON & GRIFFON, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 58. — [15] V. HIBLER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 602, **1899**. — [16] WASSERMANN, Berlin. klin. Wochenschr., **1897**, 685. — [17] SCHOLTZ, Arch. f. Dermatolog. u. Syphil., Bd. 49, 1. — [17a] DIEUDONNÉ, Hyg. Rundsch., **1902**, Nr. 18. — [18] WERTHEIM, Arch. f. Dermat. u. Spyh., Bd. 51, 139. — [18a] PFAUNDLER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, 113. — [19] JOOS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, Nr. 8/10, **1899**. — [20] DEYCKE, Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 37; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 617, **1901**. — [21] HESSE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, 501, **1899**; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 255, **1900**. — [22] F. E. SOUDERN, Medical Record, **1900**, Nr. 11. — [23] BRONSTEIN, ref. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 1, 71. — [24] JOCHMANN, Münch. med. Wochenschr., **1900**, 782. — [25] C. FRÄNKEL, Hyg. Rundschau, **1900**, Nr. 13. — [25a] CANTANI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, 601, **1897**. — [26] RÖMER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 705, **1900**. — [27] FICKER, ebd., Bd. 27, 500, **1900**. — [28] TRIOLO, ref. ebd., Bd. 24, 596, **1898**. — [28a] SANARELLI, Centralb. f. Bakt., I. Abt., Bd. 10, 25, **1891**. — [29] AHLSTRÖM, Centralbl. f. Augenheilkunde, **1897**, 143. — [30] BERNHEIM, Deutschmanns Beiträge z. Augenheilkunde, **1893**, 61. — [31] BACH, v. Gräfes Arch. f. Ophthalmologie, Bd. 40, 136. — [32] HEUSSEN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Bd. 17, 401, **1895**. — [33] KOPP, ebd., I. Abt., Bd. 17, 145, **1895**. — [34] KOTLAR, ebd. — [35] WROBLEWSKI, ebd., I. Abt., Bd. 20, 528, **1896**. — [36] LIVINGOOD, ebd., 1. Abt., Bd. 23, 980 u. 1002, **1898**. — [37] G. MAYER, ebd., Bd. 25, 747, **1899**. — [38] USCHINSKY, a) ebd., I. Abt., Bd. 14, Nr. 10, **1893**; b) ebd., Bd. 21, 146, **1897**. — [39] C. FRÄNKEL, Hyg. Rundschau, **1894**, 772. — [40] LÜBBERT, Biolog. Spaltpilzuntersuchung, Würzburg **1886**. — [41] KÜHNE, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 30, 221. — [42] VOGES & PROSKAUER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28, 20, **1898**. — [43] CAPALDI, & PROSKAUER, ebd., Bd. 23, 452, **1896**. — [44] CHUDIAKOW, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 4, **1898**. — [45] PASTEUR, C. r. de l'acad. d. sc., T. 46, 614; T. 51, 298. — [46] WINTHER, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 28, 3000. — [47] V. SOMMARUGA, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, 441, **1895**. — [47a] SCHREIBER, Arch. f. Hyg., Bd. 41, 328, **1902**. — [48] MANFREDI, ref. Baumgartens Jahresber., **1887**, 361. — [48a] SCHWARTZ & KAYSER, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 56, 111, **1906**. — [49] GOTTSTEIN, Berl. klin. Wochenschr., **1887**, Nr. 48. — [50] PODWYSSOTZKY & TARANUCHIN, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 895, **1898**. — [51] MARPMANN, ebd., I. Abt., Bd. 22, 582, **1897**. — [52] LOEW, Flora, **1892**, 390. — [53] R. KAUFMANN, Inaug.-Diss., Heidelberg **1898**; ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 111, **1900**. — [53a] VOGES, ebd., I. Abt., Bd. 13, 543, **1893**.

V. Konzentration und Reaktion des Nährsubstrates. [54] L. WOLF, Arch. f. Hyg., Bd. 34, 200, **1899**. — [54a] JORNS, Arch. f. Hyg., Bd. 63, Nr. 2, **1907**. — [55] SCHREIBER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 19, Nr. 10—13, **1896**. — [56] MATZUSCHITA, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 495, **1900**. — [57] LACHNER-SANDOVAL, Inaug.-Diss., Straßburg **1898**. — [58] zitiert nach STADLER, Arch. f. Hyg., Bd. 35, 81, **1899**. — [59] DEELEMANN, Arb. a. d. Kniserl. Gesundh.-Amt, Bd. 13, 374. — [60] HESSE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, 183. — [61] COBBETT, Ann. Pasteur, T. 11, 251. — [62] LAITINEN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 874, **1898**. — [63] WLADIMIROFF & KRESLING, Deutsche med. Wochenschr., **1899**, 430. — [64] UFFELMANN, Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 39. — [65] JOCHMANN, Hyg. Rundschau, **1901**, 1. — [66] FINKELSTEIN, Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 16. — [67] RODELLA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 717, **1901**. — [68] SCHLÜTER, ebd., Abt. I, Bd. 11, 589, **1892**. — [69] FERMI, ebd., Abt. I, Bd. 23, 208 u. 266, **1898**.

G. Stoffwechselprodukte der pathogenen Bakterien.

I. **Allgemeines.** Die Kenntnis der Stoffwechselprodukte der pathogenen Bakterien ist aus mehreren Gründen von ganz besonderem praktischen Wert. Erstens ermöglicht dieselbe vielfach eine Erkenntnis der pathogenen Wirksamkeit der Bakterien im infizierten Organismus; dies gilt vor allem von den giftigen Produkten der Bakterien, die wegen ihrer besonderen Bedeutung in einem eigenen Kapitel

dieses Handbuchs abgehandelt werden. Ferner bietet die Kenntnis der Stoffwechselprodukte ein vortreffliches Hilfsmittel zur Unterscheidung nahe verwandter Arten; zumal nachdem in neuerer Zeit fast für jeden einzelnen pathogenen Mikroben eine ganze Reihe verwandter Arten bekannt geworden ist, die sich durch rein morphologische Merkmale schwierig oder gar nicht von den pathogenen Repräsentanten der Gruppe unterscheiden lassen (Choleravibrio und choleraähnliche Vibrionen, Typhus- und Colibacillen, Bacillengruppe der hämorrhagischen Septikämien), hat man mehr und mehr die Wichtigkeit biologischer Unterscheidungsmerkmale schätzen gelernt. Auch hier bieten sich indessen einige Schwierigkeiten dar. Erstens ist nur in den allerseltensten Fällen ein Stoffwechselprodukt oder eine chemische Reaktion für sich allein nur für ein bestimmtes Bakterium charakteristisch (abgesehen von der an anderer Stelle dieses Werkes zu besprechenden spezifischen Immunitätsreaktion): fast immer liegt die Sache so, daß eine gegebene chemische Wirkung einer ganzen Reihe von (unter sich sehr verschiedenen) Arten zukommt, und daß andererseits eine gegebene Bakterienspecies sich durch vielfältige Stoffwechselprodukte und chemische Reaktionen auszeichnet. Es ist daher meist nicht eine einzelne Reaktion oder ein einzelnes Produkt, sondern vielmehr das gleichzeitige Nebeneinandersein verschiedener Produkte und chemischer Wirkungen, in Verbindung mit dem sonstigen Verhalten (Wachstum bei verschiedenen Temperaturen, Kolonieformen etc.), worauf die Charakteristik einer Bakterienspecies beruht. Oft ist auch gerade das Fehlen bestimmter Stoffwechselprodukte für eine Art charakteristisch, so für den Typhusbacillus der negative Ausfall der Indolreaktion. —

Zweitens erhebt sich die Frage, ob auch die Stoffwechselprodukte bei jeder Art genügend konstant sind, um darauf die Charakteristik der Art zu gründen. Hierbei ist zunächst zu bemerken, daß die Bildung gewisser Stoffwechselprodukte nicht notwendig mit dem Leben und Wachstum eines gegebenen Bakteriums verknüpft sind, sondern nur unter ganz bestimmten Versuchsbedingungen erfolgt (vgl. z. B. weiter unten über die Abhängigkeit der Farbstoffbildung von gewissen Temperaturverhältnissen und von der Anwesenheit bestimmter Nährstoffe, über die Beziehungen zwischen Säurebildung und Anwesenheit von Zucker im Nährmaterial; selbstverständlich sind auch insbesondere die Gärwirkungen notwendig an das Vorhandensein gärfähigen Materials gebunden), sind diese speziellen Bedingungen nicht erfüllt, so erfolgt zwar Wachstum des Bakteriums, aber ohne Bildung der betreffenden charakteristischen Stoffwechselprodukte. Jedoch ist in solchen Fällen doch immer die Variationsbreite, sowie die Art der Abhängigkeit von bestimmten Bedingungen konstant und kann differentialdiagnostisch verwendet werden: man hat dann nur streng auf die Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen zu achten. — In anderen Fällen tritt unter dem Einfluß schädigender Momente (z. B. ungenügende Ernährung, Luftabschluß etc.) eine temporäre Behinderung oder selbst Unterdrückung der Produktion gewisser charakteristischer Stoffwechselprodukte ein, wobei jedoch nach Wegräumung der äußeren schädigenden Einwirkung (z. B. durch einfache Uebertragung auf frisches Kultursubstrat unter günstigen Lebensbedingungen) der ursprüngliche Artcharakter sofort wieder hervortritt; auch diese Erscheinung einer vorübergehenden Abschwächung ge-

wisser Funktionen unter ungünstigen Verhältnissen vermag der Bedeutung und praktischen Verwendbarkeit der Stoffwechselprodukte für die Differentialdiagnose keinerlei Eintrag zu tun. — Wirkliche Schwierigkeiten entstehen nur in den (immerhin relativ seltenen) Fällen von echter Rassenbildung oder Umzüchtung, wo einzelne bisher charakteristische Funktionen der betreffenden Bakterienart dauernd verloren gehen, oder (was allerdings noch viel seltener ist) wo ganz neue Eigenschaften durch Anpassung erworben werden. — Vgl. darüber im Kapitel „Variabilität“.

Ihrer physiologischen Dignität und Herkunft nach sind die aus einer gegebenen Kultur isolierbaren Stoffwechselprodukte sehr verschiedener Natur. Teils handelt es sich um Restbestandteile des Nährmaterials, die von den Bakterien als unbrauchbar übrig gelassen wurden; teils sind es echte Sekrete von einer bestimmten physiologischen Funktion (insbesondere die von vielen Arten gebildeten isolierbaren Fermente, die das Nährmaterial durch hydrolytische Spaltungen zur Assimilation geeignet machen); teils haben wir endlich echte Exkrete der Bakterienzellen vor uns, die für die letzteren nicht nur völlig unverwendbar sind, sondern bei stärkerer Anhäufung im Kultursubstrat direkt schädigende Wirkungen entfalten. Zu den echten Exkreten gehört insbesondere die CO_2, die als Stoffwechselprodukt bei allen untersuchten Arten aufgefunden wurde und die auch für kein pathogenes Bakterium als Nährstoff dienen kann. Dagegen sind in vielen anderen Fällen Stoffe, die von einer Art als unverwendbare und selbst schädliche Exkrete ausgeschieden werden, für andere Arten wieder aufs neue als Nährstoffe verwendbar; diese Vielseitigkeit und Anpassungsfähigkeit im chemischen Verhalten der Bakterien spielt in der Natur in Mischkulturen eine große Rolle (vgl. Kapitel „Vitale Konkurrenz“); auch wird es durch diese für die Bakterien außerordentlich zweckmäßige Einrichtung verständlich, wie so manche Arten mit minimalsten Spuren von Nährstoffen (wie sie sich z. B. im „reinen“ destillierten Wasser finden) ihr Auskommen finden. Ganz besonders gilt dieses sparsame und zweckmäßige Verhalten für die stickstoffhaltigen Ausscheidungsprodukte; dieselben werden fast immer in einer Form ausgeschieden, daß sie für andere Arten (nach geringen weiteren Veränderungen wahrscheinlich sogar für dieselbe Art) wieder verwendbar sind. Zu den relativ seltenen Fällen, wo stickstoffhaltige Exkrete in wirklich weiterhin völlig unverwendbarer Form, z. B. als freier Stickstoff, ausgeschieden werden, gehört die Dentrifikation (vgl. darüber Flügges „Mikroorganismen“ 3. Aufl., Bd. 1, S. 155 und 261); von pathogenen Bakterien zeigen z. B. Typhus- und Colibacillen, Pyocyaneus, Bac. typhimurium, Entwickelung freien Stickstoffs in nitrathaltigen Peptonlösungen (Grimbert [1], Hugounencq & Doyon [2], Franzen [3]), doch ist es noch fraglich, ob der freigewordene N_2 wirklich als echtes Exkret der Bakterienzelle aufzufassen sei, oder ob er nicht vielmehr einer wechselseitigen Einwirkung anderer Stoffwechselprodukte (Amide und Nitrite) seinen Ursprung verdankt. — Umgekehrt kommt auch Nitratbildung durch pathogene Keime vor; so hatte Heraeus [2a] in 4-fach verdünntem starken Harn positive Befunde bei Milzbrand- und Typhusbacillen sowie beim Finkler-Priorschen Vibrio, — negative Resultate beim Friedländerschen Pneumobacillus und Pyocyaneus.

Im folgenden werden nun einzelne Klassen wichtiger Stoffwechselprodukte und chemischer Reaktionen im speziellen besprochen.

II. **Reduktionsvorgänge** sind bei sehr vielen pathogenen Bakterien konstatiert und kommen wahrscheinlich allen Arten zu, wenn sie sich bei manchen derselben auch nur an einer oder wenigen bestimmten reduktionsfähigen Substanzen äußern. Die reduzierende Wirkung der Bakterien läßt sich durch Zusatz organischer Farbstoffe zum Nährmaterial leicht demonstrieren, wobei durch die Reduktion farblose Leukoprodukte entstehen und der gefärbte Nährboden entfärbt wird. Um Trugschlüssen in der Beurteilung solcher Entfärbungsphänomene (die nämlich zuweilen auch auf anderen Ursachen beruhen können) zu entgehen, empfiehlt es sich, nach Ehrlichs[4] Vorgang, zum Studium der Reduktionswirkungen nur solche organische Farbstoffe zu benützen, die „küpenbildend“ sind, d. h. bei denen das durch Reduktion entstandene Leukoprodukt durch reichlichen Luftzutritt leicht wieder reoxydiert und zu dem ursprünglichen Farbstoff regeneriert werden kann; das Gelingen der „Verküpung“ beweist eben immer, daß man es mit einer reinen Reduktionswirkung zu tun hat. Dieser Bedingung genügen insbesondere Lackmus und Methylenblau, mit denen in der Tat auch die meisten Versuche angestellt sind. Mittelst lackmushaltiger Glutinlösung wies bereits Helmholtz[5] Reduktionswirkungen bei der Fäulnis nach: an Reinkulturen arbeiteten dann Cahen[6], Buchner[7] und Behring[8] mit lackmusgefärbten Nährböden. Mit Methylenblau wiesen Spina[9], Baginsky[10], Petruschky[11], Wurtz[12], Kashida[13], Rosin[14], Smith[15], F. Müller[16] und M. Neisser und Wechsberg[17] Reduktionswirkungen an vielen verschiedenen Bakterienarten nach; vor dem Lackmus hat es die Vorteile leichterer Reduktionsfähigkeit und genau bekannter chemischer Konstitution voraus, wirkt aber auf manche Arten entwickelungshemmend. Von Kitasato & Weyl[18] wurde Indigokarmin (— indigschwefelsaures Natrium) benutzt; doch bietet gerade dieser Farbstoff eine Reihe von Nachteilen, indem er nicht nur durch Reduktion, sondern auch durch Oxydation farblose Produkte liefert (so daß die chemische Deutung der Entfärbung zweifelhaft sein kann, Wolff[19]), indem es ferner nicht verküpbar ist und endlich sich schon in sterilen Kultursubstraten sehr rasch zersetzt, so daß haltbare Nährböden mit demselben nicht hergestellt werden können (F. Müller[16]). Aehnliche Nachteile kommen auch der von v. Sommaruga[20] verwendeten Rosolsäure und dem essigsauren Rosanilin (F. Müller[16]) zu. Andere, besonders zu differential-diagnostischen Zwecken in gefärbten Nährböden verwendete Farbstoffe sind: Gentiana- und Methylviolett (Uffelmann[21]), Vesuvin, Kermestinktur (Roszahegyi[22]), Fuchsin (Gasser[23]), Gemische mehrerer Farbstoffe (Nöggerath[24], Marpmann[25], Mankowsky[26]); Rothberger[27] hat 35 verschiedene Farbstoffe in ihrem Verhalten zu den verschiedensten Reinkulturen untersucht. Mehrfach haben sich bei solchen Versuchen bemerkenswerte und konstante differential-diagnostisch verwendbare Unterschiede ergeben. So ist z. B. nach Rothberger das Neutralrot brauchbar zur Unterscheidung zwischen Bac. typhi und Bact. coli, indem der erstere es unverändert läßt, der letztere hingegen dasselbe unter Aufhellung in einen grünfluoreszierenden Farbstoff verwandelt; Scheffler[28] bestätigte dieses Resultat, fand jedoch zugleich, daß die Reaktion für Coli nicht absolut spezifisch ist, sondern auch bei anderen nicht typhusähnlichen Bakterien (aus Kot, Wasser etc.) sich findet. Nach Cesaris-Dehmel[29] und Gorbunoff (zitiert ebenda) unterscheiden

sich Typhus- und Colibacillus scharf durch ihr Verhalten in Lackmus-Leberbrühe; bei 37° zeigt Coli nach 24^h Rotfärbung und Gärung, Typhus hingegen keine Gärung und Entfärbung mit bläulichem Niederschlag; im weiteren Verlauf entfärbt sich dann die Colikultur und wird schließlich violett; umgekehrt verfärbt sich die Typhuskultur vom 2. Tag ab rosa, um dann dauernd so zu bleiben. Die Endstadien sind völlig charakteristisch; zur Verwertung der Anfangsstadien aber müssen bestimmte Versuchsbedingungen genau eingehalten werden, weil sonst Verwechslungen möglich sind; so folgen die Phasen z. B. in sehr verdünnter Leberbrühe (offenbar wegen der rascheren Aufzehrung des Zuckers) viel rascher und schon nach 24^h ist die Typhuskultur rosa, die Colikultur farblos. — Nach WOLFF reduziert Bac. typhi Orceïn rascher als Coli. — Bemerkenswert ist endlich, daß der Choleravibrio, entgegen dem Verhalten der meisten anderen Arten, Lackmus viel rascher reduziert als Methylenblau (F. MÜLLER [16]). — Eine wohl zu beachtende Fehlerquelle ist die reduzierende Wirkung, welche die sterilen Kultursubstrate an sich, ohne jede Mitwirkung von Bakterien, auf gewisse Farbstoffe und unter gewissen Bedingungen ausüben; am widerstandsfähigsten sind Lackmus und Methylenblau; doch auch diese beiden Farbstoffe werden bei Luftabschluß (im geschlossenen Schenkel eines Gärungsröhrchens) entfärbt (SMITH [15]), besonders durch zuckerhaltige Nährmedien; in offenen (nur mit Wattepfropfen versehenen) Reagenzgläschen und vor Licht geschützt hingegen sind sie haltbar (F. MÜLLER [16]). —

In origineller Weise ist die Reduktionstätigkeit der Bakterien neuerdings durch SCHEURLEN [30] und KLETT [31] an mit Natrium selenosum oder tellurosum versetzten Nährböden demonstriert worden; durch Reduktion wird das metallische Selen bezw. Tellur frei, wodurch die Kulturmasse rot bezw. schwarz gefärbt erscheint; völlig wachstumshemmend wirkt dieser Zusatz nur auf Actinomyces, stark behindernd auf Streptococcus, Diphtheriebacillus, Rauschbrand und malignes Oedem, während alle übrigen Arten nur wenig oder gar nicht gehemmt werden. GOSIO [31a] empfiehlt die „biotellurische Reaktion“ geradezu als empfindlichen Indikator für das Vorhandensein von Bakterienleben, z. B. bei der Prüfung der Heilsera, wo sich etwaige bakterielle Verunreinigungen schon bei einem Zusatz von 1:100000 Kalium tellurosum in schwach alkalischer Lösung sofort durch prompte Bildung des Farbniederschlages verraten. Unter etwa 180 positiv reagierenden Bakterienspecies war die Reaktion nur bei Tetanus, Rauschbrand- und Oedembacillen sehr schwach; nach GLOGNER [31b] geben auch Tuberkel- und Diphtheriebacillen negative Reaktion.

Der Chemismus der durch Bakterien ausgeübten Reduktionswirkungen verläuft in sehr verschiedener Weise. Früher stellte man sich, in etwas schematischer Form, die Sache so vor, daß die hier besprochenen Erscheinungen stets durch Sauerstoffabspaltung aus dem reduktionsfähigen Material bewirkt wurden, und daß der hierbei abgespaltene Sauerstoff den Bedürfnissen der Bakterien diene. Insbesondere glaubte man, auf diese Weise die Bedeutung der Reduktionserscheinungen in Anaërobenkulturen interpretieren zu müssen, zumal nachdem BEHRING [8] beobachtet hatte, daß gewissen Anaëroben (malignes Oedem und Tetanus) eine ganz besonders starke reduzierende Fähigkeit

zukomme. Cahen [6] glaubt sogar, in diesem Punkte den wesentlichsten Unterschied zwischen Aëroben und Anaëroben aufgedeckt zu haben; die ersteren bedürfen des freien Sauerstoffs, während die letzteren den ihnen erforderlichen Sauerstoff durch Reduktionsprozesse gewinnen. Indessen konnte schon Behring nachweisen, daß der obligat anaërobe Rauschbrandbacillus nur geringe reduzierende Fähigkeiten entfaltet; vollends Smith [15] und F. Müller [16] stellten fest, daß zwischen Anaërobiose und Reduktionsfähigkeit keinerlei direkter Zusammenhang besteht, — daß vielmehr sowohl bei aëroben wie bei anaëroben Bakterien die reduzierende Wirkung der Intensität des Wachstums parallel geht und daher z. B. bei Aëroben in oberflächlichen, der Luft ausgesetzten Strichkulturen weit intensiver ist (trotz der verküpenden Gegenwirkung des Luftsauerstoffs!) als in der Tiefe des Nährbodens. Gerade das Umgekehrte müßte der Fall sein, wenn die reduzierende Wirkung als Aequivalent für die fehlende oder behinderte Aufnahme freien Sauerstoffs eintreten könnte. Auch steht die Reduktionsfähigkeit mit dem Sauerstoffbedürfnis in keinem bestimmten Verhältnis (A. Wolff [32a]) und das Reduktionsvermögen ist gegenüber verschiedenen Farbstoffen relativ verschieden. Endlich konnte Klett [31] auch direkt nachweisen, daß für sehr sauerstoffbedürftige Arten bei Züchtung unter Luftabschluß der durch Reduktion aus Natrium selenosum abgespaltene Sauerstoff keineswegs einen Vorteil bedeutet, die Kulturen wuchsen noch kümmerlicher als die einfach bei Luftabschluß gehaltenen Kontrollkulturen. —

Daß in vielen Fällen die durch reduzierende Wirkungen der Bakterien hervorgerufene Entfärbung organischer Farbstoffe nicht auf Sauerstoffabspaltung beruhen kann, geht schon daraus hervor, daß manche der in Rede stehenden Farbstoffe überhaupt keinen Sauerstoff enthalten (Wolff [19] und F. Müller [16]); so z. B. das Methylenblau $= C_{16}H_{18}N_3SCl$ (Michaelis [32]); in solchen Fällen äußert sich die reduzierende Wirkung offenbar durch Anlagerung von H-Atomen und wird wahrscheinlich durch naszierenden H bewirkt. — Dies führt auf die Frage, ob die reduzierenden Wirkungen der Bakterien vom lebenden Bakterienleib direkt oder indirekt von gewissen Stoffwechselprodukten ausgehen. In dieser Beziehung scheinen bei verschiedenen Reduktionsprozessen verschiedene Verhältnisse obzuwalten: die Reduktion der selenigen und tellurigen Säure scheint noch Klett [31] und Gosio [31a] einzig und allein durch die Bakterienzelle selbst zustande zu kommen, wie auch daraus hervorgeht, daß hier die reduzierende Wirkung sich streng an die Grenzen der Kulturmasse hält und nicht auch in der Umgebung sich zeigt. Letzteres ist tatsächlich bei mit Methylenblau gefärbten Nährböden nachgewiesen (Spina [1], Baginsky [10], F. Müller [16]), wo die reduzierende Wirkung, entsprechend der Diffusion der Stoffwechselprodukte, in weitem Umkreis der Kolonie und auch in der Tiefe des Nährbodens sich zeigt. Die demgegenüber erhobenen Einwände von Spina [9], Rothberger [27] und Smith [15], daß den erhitzten oder durch Tonfilter keimfrei gemachten Kulturflüssigkeiten jede reduzierende Wirkung völlig abgehe, sind nicht stichhaltig; die betreffenden Stoffwechselprodukte sind offenbar sehr labiler Natur. Tatsächlich gelang es auch Maassen [32b], reduzierende Wirkungen mit Bakterienpreßsäften zu erhalten; desgleichen Cathcart & Hahn [33] mit getrockneten Bakterien oder mit Kulturen in Glyzerin oder 50-proz. Rohrzuckerlösung, wo natürlich keine unmittelbaren Lebensäußerungen mehr möglich sind. Fernerhin spricht die Lage des Temperaturoptimums für die reduzierende Wirkung, welche Cathcart & Hahn bei 55° fanden,

entschieden für eine Enzymwirkung. Daß im übrigen die Reduktionstätigkeit im allgemeinen mit der Entfaltung des Lebens parallel geht und ebenso wie letztere durch verschiedene äußere Einwirkungen geschädigt wird (CARAPELLE[33a]), ist nicht wunderbar und auch bei allen anderen Enzymwirkungen zu konstatieren. Dafür, daß die reduzierende Wirkung indirekt durch Stoffwechselprodukte zustande kommt, spricht ferner der Umstand (F. MÜLLER[16]), daß nach „Verküpung“ der durch das Schütteln mit Luft regenerierte Farbstoff schon nach wenigen (3—20) Minuten durch (12-tägige) Kulturen von Coli, Typhus und Cholera entfärbt wird; so lassen sich Wiederfärbung und Entfärbung mehrmals hintereinander hervorrufen, bis schließlich die Färbung dauernd bestehen bleibt; dann sind offenbar die reduzierend wirkenden Stoffwechselprodukte durch den atmosphärischen Sauerstoff völlig zerstört. Jedenfalls müssen die Substanzen, welche der Träger der reduzierenden Wirkungen sind, sehr leicht zerstörbar sein; M. NEISSER und WECHSBERG[17] fanden, daß bereits Zusatz bakteriziden Serums die Reduktionskraft der Milzbrandbacillen sofort vernichtet, und glauben hiernach ihre („bioskopische“) Methode der Beobachtung der Reduktionserscheinungen geradezu als einfaches und praktisches Reagens zur Erkennung von Schädigungen lebender Bakterien und anderer Zellen verwenden zu können. —

III. **H_2S-Entwicklung** kommt regelmäßig bei der Fäulnis vor (s. S. 132); STRASSMANN & STRECKER[33] isolierten aus faulenden Leichen ein H_2S entwickelndes Bakterium. Von ärztlichem Interesse ist die H_2S-Entwicklung im Harn unter gewissen krankhaften Verhältnissen (Hydrothionurie). Die Isolierung wohlcharakterisierter Bakterienarten aus solchem Harn, die dann, auf sterilen Harn übertragen, in letzterem gleichfalls H_2S-Entwicklung hervorrufen, gelang F. MÜLLER[34], HÄRTLING[35], ROSENHEIM & GUTZMANN[36], KARPLUS[37], SAVOR[38], MORRIS[39], MÜLLER[40]; der letztere Fall ist von besonderem Interesse, weil hier das gleiche H_2S entwickelnde Bakterium zu allgemeiner Sepsis und Pneumonie geführt hatte. Von sonstigen Befunden aus dem infizierten Organismus ist zu nennen, daß PETRI & MAASSEN[41] der Nachweis von H_2S bei Schweinerotlauf im Blut, sowie bei malignem Oedem in der Oedemflüssigkeit und im Blut (auf spektroskopischem Wege) gelang. Die letzteren Autoren, sowie STAGNITTA-BALISTRERI[42] wiesen nach, daß die H_2S-Bildung unter den Bakterien sehr verbreitet ist und insbesondere auch allen pathogenen Arten zukommt. Eine viel umstrittene Frage war lange Zeit die H_2S-Bildung des Choleravibrio in Hühnereiern; während HUEPPE & SCHOLL[44], KEMPNER[45] konstant eine sehr bedeutende H_2S-Entwicklung nachgewiesen haben wollten, ergaben sehr exakte Nachprüfungen durch R. PFEIFFER[46], ZENTHÖFER[47] und DÖNITZ[48], daß wirkliche Cholerareinkulturen im Ei stets nur sehr geringe H_2S-Mengen entwickeln, wobei das Aussehen des Eidotters fast völlig normal bleibt; stärkere Zersetzungen sind stets auf (zuweilen sehr schwer kontrollierbare) Verunreinigungen durch Anaëroben zurückzuführen. HAMMERL[49] und ABEL & DRÄER[50] fanden überdies, daß die Erscheinung durchaus inkonstant und von Stammesdifferenzen abhängig ist. Im allgemeinen sind schon geringe Differenzen in den Versuchsbedingungen genügend, um abweichende Resultate hervorzurufen; bei einem Peptongehalt des Nährbodens von 5—10 Proz. tritt H_2S-Bildung bei allen Arten auf. Außer Eiweiß und Pepton können als Quellen für H_2S-Bildung auch alle jene Körper dienen, die Schwefel in leicht reduzierbarer Form enthalten

(Sulfate, Thiosulfate etc.); endlich führt auch regulinischer Schwefel, als feines Pulver der Kulturflüssigkeit zugesetzt, ausnahmslos zur H_2S-Entwicklung. In letzterem Falle ist die einzig mögliche Entstehungsweise nur diejenige durch naszierenden Wasserstoff, der offenbar auch sonst bei den Reduktionswirkungen pathogener Bakterien eine bedeutende Rolle spielt. In anderen Fällen, besonders bei der Bildung des H_2S aus Eiweiß und Peptonen, handelt es sich gewiß häufig nicht um eine Reduktionswirkung, sondern um Spaltung des Eiweißmoleküls; dies geht besonders daraus hervor, daß Reduktionswirkung und H_2S-Bildung, ihrer Intensität nach, bei der gleichen Art keineswegs immer parallel gehen, sowie daß auch bei energischer Durchlüftung der Kulturflüssigkeit die H_2S-Bildung fortbestehen kann (Rubner [43]); in anderen Fällen freilich wird bei Lüftung der Kultur der Schwefelwasserstoff zu Sulfaten oxydiert. —

Der Nachweis des H_2S in Kulturen erfolgt meist mittelst eines befeuchteten, mit einer Lösung von basischem Bleiacetat getränkten Papieres, eventuell nach Erwärmung des Nährsubstrats, um den H_2S auszutreiben. Beijerinck [51] empfiehlt zum Nachweis des H_2S Zusatz von Bleiweiß zum Nährsubstrat bei alkalischer Reaktion; in Gelatineplatten erscheinen dann die Kolonien H_2S bildender Bakterien braunschwarz auf schneeweißem Grunde. Stagnitta-Balistreri [42] verwendet zu gleichem Zweck Eisengelatine, Morris [39] Gelatine mit 0,1 Proz. Bleizuckerzusatz (keine Entwicklungshemmung!). — Mercaptan wurde von Morris [39] einwandfrei (mittelst Isatin-Schwefelsäure) nur bei Proteus nachgewiesen. —

IV. **Indolbildung** ist bei vielen pathogenen Bakterien beobachtet (Kitasato [52], Petri [53]) und oft differential-diagnostisch verwendbar (Coli und Typhus). Ferner findet sich dieselbe fast stets bei der spontanen Fäulnis (vgl. das betr. Kapitel S. 133 f.) und wurde sogar früher für diese letztere als charakteristisch angesehen. Als Muttersubstanz des Indols scheint ausschließlich Pepton dienen zu können; bei Abwesenheit von Peptonen fehlt die Indolbildung völlig, selbst bei Darreichung trefflich geeigneten N-haltigen Nährmaterials, wie Asparagin, Harnstoff (Voges & Proskauer [55]). Die stärksten Indolreaktionen erhielten diese Autoren mit Peptonum e carne, während andere Peptone wenig oder gar nicht brauchbar waren. Nach Gorini [56], Smith [57], Peckham [58] und Seelig [59b] hindert Zuckergehalt des Nährsubstrats die Indolbildung (infolge der Säureproduktion); doch äußert sich diese hemmende Wirkung nicht bei bei allen Arten gleichmäßig; so kann nach Bienstock [54] Proteus und Vibrio Finkler-Prior noch bei Anwesenheit von 4 Proz. Milchzucker Indol bilden, während die Indolbildung bei Coli dann schon völlig unterdrückt ist. Andererseits fand Bienstock, daß in zuckerhaltigen Mischkulturen von Coli und anderen Indolbildnern, diese letzteren in ihrer Indolproduktion schon bei einem viel geringeren Zuckergehalt gehemmt werden, als in Reinkultur. — In ganz zuckerfreien Peptonlösungen (wo vorher auch die geringen Mengen von Zucker, die sich in jeder Bouillon finden, durch Vergärung mit Coli beseitigt wurden), soll nach Peckham [57a] sogar der Typhusbacillus zuweilen Indol erzeugen, für den sonst der negative Ausfall dieser Reaktion charakteristisch ist. Letzteres bestätigen auch Morris [58] bei 10-tägiger Züchtung in 50-proz. Peptinlösung, sowie Selter [58a] bei Züchtung in folgender Lösung, die für den Indolnachweis besonders geeignet sein soll: 50 Proz. Pepton + 0,5 Proz. Natr. phosph. + 0,1 Proz.

Mag. sulf. — Der Nachweis des Indols erfolgt meist in bekannter Weise durch die nach Zusatz von Nitrit (1 ccm einer 0,02-proz. Lösung von KNO_2 auf 10 ccm Nährlösung) und Schwefelsäure entstehende Rotfärbung (Reaktion nach KITASATO & SALKOWSKI), bei sehr schwachem, zweifelhaftem Ausfall der Reaktion kann man die Färbung durch Ausziehen mit Amylalkohol sichtbar machen. Doch fanden BÖHME [58b] und STEENSMA [59] diese Reaktion in mehrfacher Beziehung unzuverlässig; einerseits kann bei stärkeren Konzentrationen statt der Rotfärbung ein gelber Niederschlag auftreten; andererseits kann die Reaktion auch in Abwesenheit von Indol durch andere Körper vorgetäuscht werden, z. B. beim Diphtheriebacillus durch Skatolkarbonsäure (HEWLETT [59a]). Viel zuverlässiger ist die neuerdings von EHRLICH angegebene Reaktion mit Paradimethylamidobenzaldehyd in salzsäurer Lösung und mit gleichzeitiger Anwendung gesättigter Kaliumpersulfatlösung als Oxydationsmittel: Rotfärbung! Da Eiweißkörper und Skatol (ja spurweise schon gewöhnliche Peptonbouillon) ähnliche Färbungen geben, stellt man die Reaktion am besten nach Ausschütteln mit Aether und Aufnahme des Aetherextrakts in Alkohol an. Im allgemeinen stimmen die Resultate beider Methode überein; doch gibt der Bacillus der Geflügelcholera nach EHRLICH sehr deutliche, nach SALKOWSKI nur unsichere oder negative Reaktion. MORELLI [59b] empfiehlt Indolnachweis durch Rotfärbung eines mit Oxalsäure getränkten trockenen Filterpapiers im Luftraum über der Bouillonkultur.

Bei einigen pathogenen Bakterien findet gleichzeitig mit der Indolbildung auch eine Reduktion der (fast stets in den gebräuchlichen Nährmedien enthaltenen) Nitrate zu Nitriten statt; dann entsteht bereits auf Zusatz von Schwefelsäure allein die charakteristische Rotfärbung. Diese Nitroso-Indolreaktion hat besonders beim Choleravibrio eine diagnostische Bedeutung erlangt, wo ihre Bedingungen von BLEISCH [60] besonders genau erforscht worden sind (vgl. daselbst im speziellen Teil). Ferner findet sich dieselbe in alten Kulturen des Diphtheriebacillus (PALMIRSKI & ORLOWSKI [61]), sowie bei vielen Bakterien der hämorrhagischen Septikämie (VOGES & PROSKAUER [55]). Auf eine Fehlerquelle ist hierbei zu achten; bei Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure kann bei Anwesenheit von Indol und Nitraten eine künstliche Reduktion der letzteren zu Nitriten erfolgen und so eine Nitroso-Indolreaktion vorgetäuscht werden, wo nur eine einfache Indolreaktion besteht; diesen Fehler vermeidet man durch Verwendung verdünnter Schwefelsäure oder Salzsäure, oder am sichersten (LIEBREICH [62]) von Weinsäure oder Oxalsäure. — Auch der Nitritnachweis für sich allein (mittelst Sulfansäure und Naphthylamin Rotfärbung) ist differential-diagnostisch verwendbar; nach DIEUDONNÉ [63] zeigt sich, bei Kultur in 1-proz. Peptonlösung, bei Coli schon nach 4 Stunden positive Reaktion, die nach 17 Stunden (infolge Weiterschreitens der Reduktion und Bildung von NH_3 aus den Nitriten) schon wieder verschwunden ist, während der Typhusbacillus umgekehrt erst nach 17 Stunden positive Reaktion zeigt. —

V. Andere Zersetzungen von Eiweißkörpern und eiweißartige Stoffwechselprodukte *). Der Tuberkelbacillus bildet, (ohne doch ein peptonisierendes Ferment zu besitzen) aus Eiweißkörpern Pepton und Tryptophan (RUPPEL [63a]). Nach ZINNO [84] wird in peptonhaltigen Nähr-

*) Betr. tiefgehender Spaltung der Eiweißkörper, insbesondere Fäulnis, vgl. S. 132 ff.

medien Kreatinin gebildet durch Coli, Cholera und Metschnikoff, — nicht dagegen durch Typhus, Finkler und Deneke. Nach Antonoff [64a] geht die Bildung des Kreatinins im allgemeinen parallel mit der Säurebildung. — Nach Gilbert & Fournier [65] verwandelt der Pneumococcus bei Wachstum in flüssigem defibrinierten Blut das Hämoglobin in Methämoglobin; auf geronnenem defibrinierten Blut kommt gleichfalls eine (ihrer chemischen Natur nach unerkannte) Farbenänderung zustande, während andere pathogene Bakterien die Farbe unverändert lassen. — Nach Hugounencq & Doyon [66] zersetzen einige pathogene Bakterien (Staphylococcus aureus, Choleravibrio, Bac. oedemat. malign.) das Biliverdin unter Bildung eines roten Farbstoffs, der mit keinem der bekannten Bilirubinderivate verglichen werden konnte. — Libmann [67] konstatierte bei einem pathogenen Streptococcus eine (wahrscheinlich auf Säurebildung beruhende) milchweiße Verfärbung des Nährbodens durch Eiweißfällung; diese Reaktion kommt nur bei Anwesenheit von Trauben- und Milchzucker (nicht von Rohrzucker) zustande und scheint auch bei anderen pathogenen Bakterien vorzukommen. — Eine ähnliche Reaktion konnten Nogués & Wassermann [67a] sogar differential-diagnostisch verwerten; der anfangs klare Nutroseserumnährboden wird vom Gonococcus unverändert gelassen, während andere Bakterien ihn trüben. — Von eiweißartigen Stoffwechselprodukten sei die vom Pyocyaneus und Fluorescens gebildete fluoreszierende Substanz (Hoffa [68]) genannt, ferner die von Charrin & Desprez [69] und Lepierre [70] bei Staphylococcus, Choleravibrio, Bact. coli, Fluorescens und Pyocyaneus nachgewiesenen mucinartigen Produkte; von ärztlichem Interesse sind besonders die Fälle von pathologischer Schleimbildung im Harn durch Bakterien (Malerba & Sanna-Salaris [71], Colla & Fornaca [72]), sowie ein von Babes [73] konstatierter Fall, wo sich bei der Autopsie alle weiteren Blutgefäße mit Schleim erfüllt zeigten (durch Wirkung eines dem Bac. Friedländer ähnlichen „Bac. septicus mucogen. hominis"). — Hier sei auch der schleimigen Intercellularsubstanz gedacht, die mehr oder minder bei allen Arten sich findet, ganz besonders stark beim Pestbacillus. Dieselbe entsteht durch Verquellung der äußersten Schicht des Bakterienleibes (vgl. im Kapitel „Morphologie" bei „Kapselbildung"). Adametz & Chrszaszcz [72a] stellten ein von Bakterien der Tyrothrix gebildetes flüchtiges Alkaloid (das auch in Käse vorhanden ist) kristallinisch dar. Ueber giftige Stoffwechselprodukte eiweißartiger Natur vgl. in dem betreffenden speziellen Kapitel (Toxine).

VI. Kristallinische und gasförmige Stoffwechselprodukte usw.

Kristallinische Produkte wurden von Babes [73a], Nowak & Ciechanowski [74], Dorset [75] und G. Mayer [76] in älteren Kulturen verschiedener Bakterien konstatiert und ihre Verwendbarkeit zu differential-diagnostischen Zwecken betont. — Betreffs der gasförmigen Stoffwechselprodukte vgl. die Angaben in den Abschnitten „Verhalten zum Sauerstoff", sowie „Gärung" und „Fäulnis". Hier sei noch des (nicht sehr starken) charakteristischen Geruchs der Cholerakulturen gedacht, der jedem auffallen muß, der lange damit arbeitet, sowie der Trimethylaminproduktion durch Prodigiosus (Geruch nach Heringslake). Auf Bildung flüchtiger Stoffwechselprodukte beruht auch die von P. Frankland [77] konstatierte Wirkung nicht-phosphoreszierender Kulturen auf die photographische Platte, die sich bis auf etwa 1 cm Entfernung bemerklich macht, aber nicht durch Glas hindurch stattfindet. — Die Veränderung der elek-

trischen Leitfähigkeit der Kulturflüssigkeit durch den Stoffwechsel der Mikroben wurde von STEWART [77a] untersucht. —

VII. Farbstoffe und Farbreaktionen. Die Farbstoffbildung ist eines der augenfälligsten, aber allerdings auch eines der am meisten der Variabilität (s. d.) unterworfenen Charakteristika eines Bakteriums. Daß die Farbstoffbildung im Lebensprozeß der Bakterien meist nur eine sekundäre Bedeutung hat, dafür spricht die Beobachtung SULLIVANS [77b], daß auch bei Fortfallen derselben die übrigen Stoffwechselprodukte die gleichen bleiben. Von pathogenen farbstoffbildenden Arten seien erwähnt: der Staphylococcus pyogenes aureus und citreus mit goldgelbem bezw. hellgelbem Pigment, — einzelne sehr virulente Pneumo- und Streptokokkenarten (KRUSE [78]) mit bräunlichem Pigment, — der Milzbrandbacillus (ANDREJEW [79]) mit brauner Verfärbung der Kulturmedien (bei lang anhaltender Züchtung), desgleichen der Bac. melitensis, — der Rotzbacillus und der Choleravibrio in ihrer rotbraun bezw. hellbraun gefärbten Kartoffelkultur, — der Bacillus der Geflügeltuberkulose mit gelbrötlichem bis braunem Pigment, — einige gelbe und rubinrote Pseudodiphtheriekulturen (DE SIMONI [79a]), — zwei von FERCHMIN [80] und THÉVENIN [81] aus rotem menschlichen Eiter gezüchtete Bacillen, — der Bac. pyocyaneus mit grünblauer Pigmentierung des Substrats (über die verschiedenen Farbstoffe desselben vgl. Kapitel „Pyocyaneus“ im speziellen Teil), — ein von M. HERZOG [81a] aus einem Fall von Septikämie herausgezüchteter Bac. aureus foetid. n. sp., — endlich chromogene Bakterien als Erreger des farbigen (roten oder gelben) Schweißes (HARZ [81b], TROMMSDORFF [82]). Von der Unzahl saprophytischer farbstoffbildender Bakterien seien hier nur genannt der Bac. prodigiosus mit seinem bekannten roten Farbstoff, — der Bac. cyanogenes, der Erreger des Blauwerdens der Milch, — sowie die verschiedenen grün fluoreszierenden Bacillen, die besonders häufig im Wasser gefunden werden. Prodigiosus und Cyanogenes sind deshalb von allgemeinerem Interesse, weil sie schon öfters in geradezu epidemischer Form aufgetreten sind; Prodigiosusepidemien sind schon aus dem Mittelalter bekannt und gaben in jener Zeit vielfach zu abergläubischen Deutungen Anlaß. Historisches darüber vgl. bei SCHEURLEN [82a]; Berichte über Stallepidemien von „blauer Milch“ bei NEELSEN [82b] und HÜPPE [83a].

Einteilungen der Bakterien nach ihrer Farbstoffproduktion sind mehrfach versucht worden; so von BEIJERINCK [82b], der 3 Gruppen unterscheidet: c h r o m o p h o r e Bakterien, bei denen das Pigment (analog dem Chlorophyll höherer Pflanzen) in der Leibessubstanz der Bakterienzelle selbst erhalten ist, — p a r a c h r o m o p h o r e, bei denen der Farbstoff nur der Hülle anhaftet, — c h r o m o p a r e, bei denen der Farbstoff als echtes Exkret ausgeschieden wird; zu letzterer Gruppe gehören alle oben genannten pathogenen Farbstoffbildner. — Ein anderes Einteilungsprinzip hat GALEOTTI [83] gewählt, je nachdem der Farbstoff in das Nährmedium diffundiert (Pyocyaneus) oder ausschließlich der Kolonie anhaftet (Staphylococcus aureus); die erste Gruppe wird in ihrer Farbstoffbildung in flüssigen Medien begünstigt, die letztere beeinträchtigt. — Für die physiologische Bedeutung der Farbstoffbildung ist die von PFEFFER [83b] festgestellte Tatsache sehr bemerkenswert, daß der Farbstoff, ähnlich wie das Hämoglobin, Sauerstoff locker zu binden vermag und dadurch für die Bakterienzelle eine Sauerstoffreserve speichert.

Der gleiche Farbstoff kann von einer ganzen Reihe von Bakterien gebildet werden; so ist durch THUMM [84] erwiesen, daß das gleiche fluores-

zierende Pigment — seiner chemischen Natur nach ein Eiweißkörper, von gelber Farbe und blau fluoreszierend, bei gleichzeitiger NH_3-Bildung grün fluoreszierend (letzteres auch von Hoffa [68] konstatiert) — von sämtlichen fluoreszierenden Bakterien, sowie von Pyocyaneus und Bacillus der blauen Milch gebildet wird. Andererseits vermag der gleiche Bacillus oft auch verschiedene Farbstoffe zu produzieren; so der Pyocyaneus (vgl. speziellen Teil) und in besonders auffallender Weise ein von Thiry [85] beschriebener Bac. polychromus (Kultur in Pepton wasser-gelatine grün, in Pepton bouillon gelatine rot, in gewöhnlicher Bouillon farblos). —

Unter den Bedingungen der Farbstoffproduktion spielen zunächst die Verhältnisse des Nährbodens eine große Rolle. Viele Arten bilden überhaupt nur auf bestimmten Nährsubstraten Farbstoff, so der Rotzbacillus und der Choleravibrio nur auf Kartoffeln, der Pyocyaneus seinen grünblauen Farbstoff nur bei Peptongehalt des Substrats, seinen rotbraunen Farbstoff in eiweißfreien Nährlösungen nur bei Gegenwart von Tyrosin (Gessard [86]) (Fermentwirkung, vgl. S. 129); so Fricks [86a] Bacillus des grünen Sputums seinen Farbstoff nur aus eiweißartigen Köpern, nicht in mineralischer Nährlösung (trotz üppiger Entwickelung in letzterer). Besonders bemerkenswert ist, daß gewisse Mineralsalze für die Erzeugung der Farbstoffe unentbehrlich sind; so ist insbesondere Magnesium in Verbindung mit Schwefel (und zwar letzterer notwendig in Form von Sulfaten) nach Kuntze [87], Samkow [87a] und Nösske [88] unentbehrlich zur Farbstoffbildung des Bac. prodigiosus und pyocyaneus (wobei allerdings schon sehr geringe Mengen, etwa 0,001 ‰, genügen, so daß diese Bakterien geradezu als feines Reagens zum Nachweis von Spuren der genannten Salze benutzt werden können!); neben diesen beiden Elementen ist zur Erzeugung des fluoreszierenden Farbstoffs noch die Anwesenheit von Phosphaten (gleichfalls schon bei 0,001 Proz.) erforderlich (Gessard [86], Thumm [84], Jordan [89]). Nach de Seixa Palma [87b] reicht für die Bildung des Pyocyaneus-Farbstoffs sogar Na_3PO_4 als einziges Nährsalz aus. — Ferner ist für die meisten Arten ungehinderter Zutritt des Sauerstoffs notwendige Bedingung der Farbstoffbildung (Papenhusen [89a]), bei Sauerstoffabschluß wachsen farblose Kulturen; für Prodigiosus von Liborius [90], für Pyocyaneus u. a. von Wasserzug [91], Krause [12], Nösske [88] nachgewiesen. Im Gegensatz hierzu bildet allerdings das Spirillum rubrum Esmarch seinen Farbstoff gerade nur bei Luftabschluß. Bei denjenigen Arten, die des Sauerstoffzutritts zu ihrer chromogenen Funktion notwendig bedürfen, wird der Farbstoff zunächst in einer ungefärbten Vorstufe, als Leukoprodukt, ausgeschieden und dieses dann erst zum Farbstoff oxydiert. Unter den organischen Nährstoffen sind meist Kohlehydrate unentbehrlich (Papenhusen [89a]); Caminiti [89b] fand bei einer pathogenen Streptothrix die Farbstoffbildung parallel zum Glyzeringehalt des Nährbodens. — Endlich spielen auch Temperaturverhältnisse eine wichtige Rolle; insbesondere ist bekannt (Schottelius [93]), daß der Prodigiosus bei Bruttemperatur völlig farblos wächst. —

Ihrer chemischen Natur nach sind die von Bakterien gebildeten Pigmente sehr verschieden. Von der fluoreszierenden Substanz ist schon oben erwähnt, daß sie einen Eiweißkörper darstellt; das Pyocyanin ist nach Gessard [94] eine den Ptomaïnen verwandte Base; der durch den Bac. cyanogenes in der blauen Milch gebildete Farbstoff ist ein Salz, bestehend aus Ammoniak und einer fetten Säure (Hueppe & Scholl [95]); der Farbstoff des Prodigiosus steht nach Schroeter [96] in

seinen Reaktionen den Anilinfarbstoffen nahe (eingehende chemische Untersuchung des „Prodigiosus" bei E. KRAFT[96a]); ZEGA[96b] fand ein Bakterienpigment, das sich gegen Säuren und Alkalien wie Methylorange verhielt. Der Farbstoff des Staphylococc. pyogen. aureus endlich ist fettartiger Natur und gehört zu den sog. Lipochromen (ZOPF[97], OVERBECK[98], v. SCHRÖTTER[99]). —

Von Farbreaktionen sei als differential-diagnostisch besonders wichtig die von VOGES & PROSKAUER[55] bei einem Schweinepestbacillus konstatierte charakteristische Rotfärbung der Peptonwasserkultur nach Kalilaugezusatz erwähnt; kein einziger unter ca. 20 untersuchten verwandten Erregern von Tierseuchen gab diese Reaktion, auch das Bact. coli nicht. Dagegen fanden COPELAND & BOYNTON eine ähnliche Reaktion bei einigen Gärungserregern (nicht beim Bact. coli). — Ferner seien erwähnt die von ROGER[100] angegebene Grünfärbung steriler Artischocken, sowie die von PACINOTTI & MANIECKI[101] beschriebene (gelbe bis braunrote) Verfärbung eines durch rohe Kaffebohnen grün gefärbten Hühnereiweißnährbodens — die durch bestimmte pathogene Arten in charakteristischer Weise eintreten sollen. —

VIII. **Veränderungen der Reaktion des Nährmediums durch Säure oder Alkalibildung** wurden zuerst von BUCHNER und WEISSER[102] durch Lackmuszusatz zu den gewöhnlichen Nährböden bestimmt; doch machten sich dabei die gleichzeitig stattfindenden reduzierenden Wirkungen der Bakterien in störender Weise bemerkbar. Eine sehr geeignete Methode schuf PETRUSCHKY[11] durch Verwendung von Lackmusmolke; nur wenige Arten (Hühnercholera, Kaninchenseptikämie, Mäuseseptikämie) lassen ihre Reaktion unverändert; die meisten Arten bringen eine sowohl ihrem Sinne, als auch quantitativ unter gleichen Versuchsbedingungen annähernd konstante Veränderung der Reaktion hervor, so zeigten sich als Säurebildner (in aufsteigender Reihe) Tetragenus, Typhusbacillus, Bac. Friedländer, PFEIFFERS Kapselbacillus; Alkali wurde gebildet von Staphylococc. pyogen. aureus, Streptococcus, Pyocyaneus, Proteus, den Bacillen der Schweineseuche und des Schweinrotlaufs, dem Choleravibrio und verwandten Arten. — In scheinbarem Gegensatu zu diesen Beobachtungen PETRUSCHKYS stehen die Versuche v. SOMARUGAS[20], der bei Züchtung in gewöhnlichen Nährmedien (und bei Titration mit Rosolsäure) fast ausschließlich Alkalibildung fand; der Widerspruch löste sich durch eine spätere Versuchsreihe desselben Autors[103] mit glyzerinhaltigen Nährböden, wo durch Abspaltung von Säure aus dem Glyzerin die alkalischen Stoffwechselprodukte neutralisiert werden und sogar saure Reaktion eintreten kann (bestätigt von BURRI[104]). HELLIN[105] und TH. SMITH[106] gelang es sogar nachzuweisen, daß in einer und derselben Kultur (Gärungsröhrchen) zu gleicher Zeit, in der Tiefe, unter anaëroben Verhältnissen, Säurebildung durch Zersetzung des Zuckers, an der Oberfläche, bei Luftzutritt, Alkalibildung durch das aërobe Wachstum der Kultur stattfinden kann. (Ueber die bei solchen Versuchen mögliche Fehlerquelle, durch den nicht zu vernachlässigenden und dabei inkonstanten Zuckergehalt des Fleischsaftes und über die Beseitigung desselben durch 24-stündige Vergärung des Fleischsaftes vor seiner Verwendung zur Nährbodenbereitung vgl. S. 95, SMITH.) Im allgemeinen läßt sich hiernach sagen, daß die Säurebildung stets auf einer Spaltung von Zucker (oder ähnlicher Sub-

stanzen, wie Glycerin etc.) beruht; während die Alkalibildung ein synthetischer Vorgang ist und mit Wachstum und Vermehrung der Bakterien in innigem ursächlichen Zusammenhang steht. Besonders charakteristisch treten diese Verhältnisse beim Diphtheriebacillus zutage. Nach Roux & Yersin[107] und Madsen[108] ist der normale Typus der Reaktionsveränderungen in einer Diphtheriekultur der Art, daß nach einem Stadium vorübergehender Säuerung zunächst Abnahme der Acidität und dann allmählich zunehmende Alkalinität eintritt. Daneben unterscheidet Spronck[109] zwei abweichende Typen; bei dem einen bleibt die Kultur dauernd sauer (auch von Madsen[108a] bestätigt); bei dem andern tritt von vornherein, ohne jedes Stadium der Acidität, eine mehr und mehr zunehmende Alkaleszenz ein (von Madsen[108b] nicht bestätigt, aber durch van Turenhout[110] und Cobbett[111] in völlig zuckerfreien Kulturen erhalten). Die gänzlich verschiedene biologische Dignität der sauren und alkalischen Stoffwechselprodukte dokumentiert sich hier noch darin, daß nur im alkalischen Stadium der Kulturen Toxinbildung eintritt. Die Säurebildung in den Diphtheriekulturen entspricht der Zersetzung des im Nährboden enthaltenen Zuckers (daher in völlig zuckerfreiem Substrat fehlend!), die Alkalibildung dem Wachstum der Kultur. Ob nun aber, wie Spronck[109], van Turenhout[110] und Hellström[112] wollen (gemäß dem Nachweis des schädigenden Einflusses selbst geringer Glukosemengen in der Kultur; vgl. auch S. 95), der durch dauernde Acidität und Mangel von Giftprodukten charakterisierte abweichende Typ wirklich durch anfängliches Vorhandensein einer etwas größeren Zuckermenge in der Bouillon hervorgebracht wird, muß doch nach den eingehenden Versuchen Madsens[108] und Hilberts[113] zweifelhaft bleiben: beide Autoren fanden weder den größeren oder geringeren Zuckergehalt, noch alle sonst durchgeprüften Versuchsbedingungen als ausschlaggebend: einzig durch extrem hohe oder niedrige initiale Werte der Alkaleszenz des Nährbodens gelang es, den Verlauf der Reaktionsänderungen in konstanter eindeutiger Weise zu bestimmen, indem in sehr schwach alkalischem Stubstrat der rein saure (abweichende) Typ zutage trat (übrigens analog auch für den Gonococcus von Laitinen konstatiert), während in stark alkalischem Substrat der normale Typ konstant erzielt wurde: innerhalb dieser beiden weit auseinanderliegenden Extreme aber waren die Resultate durchaus inkonstant, selbst bei (soweit zu beurteilen) völlig gleicher Versuchsanordnung; sei es, daß die natürliche Variationsfähigkeit des Bacillus oder ungekannte kleinste Abweichungen der Versuchsanordnung hierbei bestimmend einwirkten. Für die Wirksamkeit solcher kleinster Differenzen spricht auch der durchaus inkonstante Ausfall der Versuche Tataroffs[114] in Petruschkyscher Lackmusmolke. —

Hiernach kann von einer allgemeinen schematischen Einteilung der Bakterien in Säure- und Alkalibildner keine Rede sein; dagegen kann die Bestimmung der Reaktionsänderung sehr wohl zur diagnostischen Unterscheidung zwischen nahe verwandten Arten dienen. In dieser Hinsicht sei besonders die Unterscheidung des Typhusbacillus von dem ihm sonst sehr ähnlichen Bac. faecalis alcalig. Petruschky[115] hervorgehoben; ein Bacillus, der Lackmusmolke stark säuert oder gar alkalisch macht, ist sicher kein Typhusbacillus (A. Fischer[116]). Andererseits haben Ca-

PALDI & PROSKAUER [117] nachstehende charakteristische Unterschiede zwischen Typhusbacillus und Bact. coli (verschiedenster Herkunft) konstatiert; in einer Lösung von 2 Proz. Pepton (Witte) + 0,1 Proz. Mannit ruft der Typhusbacillus bei 37° nach 20^h deutliche Säuerung hervor, während bei Coli noch die anfängliche schwache Alkaleszenz vorhanden; umgekehrt bewirkt Coli starke Säuerung in eiweißfreier Asparaginlösung, in der Bac. typhi fast gar nicht gedeiht.

SMITH [120] verwendet das Studium der Veränderung der Reaktion als Unterscheidungsmerkmal zwischen dem Typus bovinus und Typus humanus des Tuberkelbacillus; ersterer neutralisiert Bouillon (die gegen Phenolphthaleïn schwach sauer war) oder macht sie sogar schwach alkalisch; letzterer zeigt anfangs Verminderung, dann aber wieder Vermehrung der Acidität. Der Bacillus der Geflügeltuberkulose verhält sich wie Typus bovinus (BANG [121]).

In hübscher Weise läßt sich die Säurebildung nach BEIJERINCK [118] in Gelatineplatten demonstrieren, die mittelst einer dichten Aufschwemmung feingeschlämmter Kreide undurchsichtig gemacht sind; jede säurebildende Kolonie erzeugt um sich herum durch Auflösung der Kreide einen hellen Hof. — KAUFMANN [119] macht die Reaktionsveränderungen in einem mit Dekokt von Jequiritysamen versetzten Nährsubstrat sichtbar, welches bei neutraler Reaktion gelb ist, durch Säuren entfärbt und durch Alkali grün gefärbt wird. Bezüglich der in den letzten Jahren von zahlreichen Autoren angegebenen gefärbten Nährböden, die meist auf dem Prinzip der Reaktionsveränderung sich basieren und zur Unterscheidung von Typhusbacillus und Bact. coli dienen, vgl. im speziellen Kapitel „Typhusbacillus".

Betreffs der qualitativen Untersuchung der bei Spaltung der Zuckerarten durch verschiedene Arten erzeugten Säure vgl. Kapitel „Gärung".

Literatur zum Abschnitt „Stoffwechselprodukte".

I. Allgemeines: [1] GRIMBERT, Ann. de l'Inst., Pasteur **1900**, Nr. 1; C. r. soc. biol., **1898**, 385 u. 1135. — [2] HOGOUNENCQ & DOYON, Comptes rendus de la soc. de biol., **1897**, 198; **1898**, 635 u. 835. — [2a] HERAEUS, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, **1896**. — [3] FRANZEN, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Bd. 46, 721, **1910**.

II. Reduktionsvorgänge: [4] EHRLICH, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin **1885**. — [5] HELMHOLTZ, Arch. f. Physiol., **1843**. — [6] CAHEN, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 2, 386. — [7] BUCHNER, Arch. f. Hyg., Bd. 3, 361. — [8] BEHRING, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 6, 177. — [9] SPINA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, 71, **1887**. — [10] BAGINSKY, Deutsche med. Wochenschr., **1888**. — [11] PETRUSCHKY, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 6, 657, **1889**. — [12] WÜRTZ, Le bulletin médical, **1891**. — [13] KASHIDA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, **1897**. — [14] ROSIN, Münch. med. Wochenschr., **1899**, 1456. — [15] TH. SMITH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 19, Nr. 6/7, **1896**. — [16] MÜLLER, ebd., Bd. 26, 51 u. 801, **1899**. — [17] M. NEISSER & F. WECHSBERG, Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 37; Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, 330, **1901**. — [18] KITASATO & WEYL, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 8. — [19] WOLFF, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 849, **1900**. — [20] v. SOMMARUGA, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 290. — [21] UFFELMANN, Berliner klin. Wochenschr., **1891**. — [22] ROSZAHEGYI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, **1887**. — [23] GASSER, Arch. de méd. expér. et d'anat. path., **1890**. — [24] NÖGGERATH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 3, 481, **1888**. — [25] MARPMANN, ebd., Bd. 16, **1894**. — [26] MANKOWSKY, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, 283. — [27] ROTHBERGER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 513, **1898**; Bd. 25, 15 u. 69, **1899**. — [28] SCHEFFLER, ebd., Bd. 28, 199, **1900**. — [29] CESARIS-DEHMEL, ebd., Bd. 26, 529, **1899**. — [30] SCHEURLEN, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 33, 135, **1900**. — [31] KLETT, ebd., Bd. 33, 137, **1900**. — [31a] GOSIO, ebd., Bd. 51, Nr. 1, **1905**; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 41, Nr. 5/6 — [31b] GLOGNER, ebd., Bd. 40, Nr. 4, **1906**. — [32] MICHAELIS, Ceatralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 763, **1901**. — [32a] A. WOLFF, Arb. a. d. path. Inst. Tübingen, Bd. 3, Nr. 2, **1901**. — [32b] MAASSEN,

Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 21. — [33] Cathcart & Hahn, Arch. f. Hyg., Bd. 44, 295, **1902**. — [33a] Calapelle, Centralbl. f. Bakt., Orig., I. Abt., Bd. 47, Nr. 5, **1908**.

III. Schwefelwasserstoff-Entwickelung: [33b] Strassmann & Strecker, ref. ebd., I. Abt., Bd. 4, Nr. 3, **1888**. — [34] F. Müller, Berliner klin, Wochenschr., **1887**, Nr. 23. — [35] Härtling, Inaug.-Diss., Berlin **1886**. — [36] Rosenheim & Gutzmann, Fortschr. d. Med., **1887**, 345; Deutsche med. Wochenschr., **1888**, Nr. 10. — [37] Karplus, Virchows Archiv, Bd. 131. 210. — [38] Savor, Wiener klin. Wochenschr., **1895**, Nr. 8/9. — [39] Morris, Arch. f. Hyg., Bd. 30, 304. — [40] Müller, Centralbl. f. innere Med., **1896**, Nr. 26. — [41] Petri & Maassen, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 8, 319 u. 490. — [42] Stagnitta-Balistreri, Arch. f. Hyg., Bd. 16, 10. — [43] Rubner, Bd. 12. 78. — [44] Hueppe & Scholl, Centralbl. f. Bakt., **1888**, Nr. 4. — [45] Kempner, Arch. f. Hyg., Bd. 21, 317. — [46] R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11. — [47] Zenthöfer, ebd., Bd. 16, 362. — [48] Dönitz, ebd., Bd. 20, **1895**. — [49] Hammerl, ebd., Bd. 18, 153, **1895**. — [50] Abel & Dräer, ebd., Bd. 19, 61, **1895**. — [51] Beijerinck, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, 196, **1899**.

IV. Indolbildung: [52] Kitasato, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 7, 519. — [53] Petri, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 6, 1. — [54] Bienstock, Arch. f. Hyg., Bd. 39, 390. — [55] Voges & Proskauer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28, 20, **1898**. — [56] Gorini, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, 791, **1893**. — [57] Th. Smith, Journ. of exper. Med., Vol. 2, 543; Vol. 3, 647, **1897**. — [57a] Peckham, Journ. of exper. Med., Vol. 2, 549, **1897**. — [58] Morris, Arch. f. Hyg., Bd. 30, **1897**. — [58a] Selter, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 51, 465, **1909**. — [58b] Böhme, ebd., Bd. 40, Nr. 1, **1905**. — [59] Steensma, ebd., Bd. 41, Nr. 2, **1906**. — [59a] Hewlett, zit. nach Steensma. — [59b] Morelli, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 50, Nr. 3, **1909**. — [59c] Seelig, Virchows Arch., Bd. 146. — [60] Bleisch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14, 103. — [61] Palmirski & Orlowski, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 358, **1895**. — [62] Liebreich, Berliner klin. Wochenschr., **1893**, 1102. — [63] Dieudonné, Arb. d. Kaiserl. Gesundheitsamts, Bd. 11, 508.

V. Verschiedene Eiweißzersetzungen und eiweißartige Stoffwechselprodukte: [63a] Ruppel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26, 218. — [64] Zinno, Riforma medica, **1893**, 218. — [64a] Antonoff, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 43, Nr. 3, **1907**. — [65] Gilbert & Fournier, C. r. soc. biol., **1906**, Nr. 1. — [66] Hugounencq & Doyon, ebd., **1896**, 429. — [67] Libmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 293, **1900**. — [67a] Noguès & Wassermann, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, 99. — [68] Hoffa, Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 14. — [69] Charrin & Desprez, C. r. soc. biol., **1898**, 209. — [70] Lepierre, ebd., **1898**, 284. — [71] Malerba & Sanna-Salaris, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 535. — [72] Colla & Fornaca, Riforma medica, **1895**, 217. — [72a] Adametz & Chrszaszcz, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 14, 231, **1905**. — [73] Babes, ref. Baumgartens Jahresber., **1897**, 669.

VI. Kristallinische und gasförmige Stoffwechselprodukte: [73a] Babes, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, **1890**. — [74] Nowak & Ciechanowski, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, 679, **1896**. — [75] Dorset, ebd., Bd. 20, Nr. 6/7, **1896**. — [76] H. Mayer, ebd., Bd. 25, 747, **1899**. — [77] Frankland, ebd., Bd. 24, 609. — [77a] Stewart, Journ. of exper. Med., Vol. 3, 235, **1899**.

VII. Farbstoffe und Farbreaktionen: [77b] Sullivan, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 15, 242, **1905**. — [78] zit. nach Kruse in Flügges „Mikroorganismen“, 3. Aufl., Bd. I, 493. — [79] Andrejew, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 160. — [79a] de Simoni, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 763, **1899**. — [80] Ferchmin, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, 103, **1893**. — [81] Thévenin, ref. ebd., Bd. 25, 827, **1899**. — [81a] Herzog, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 49, 356, **1905**. — [81b] Harz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 35, 153, **1903**. — [82] Trommsdorff, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 29. — [82a] Scheurlen, Arch. f. Hyg., Bd. 26 — [82b] Neelsen, Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, **1880**, Nr. 3. — [82c] Beijerinck, Bot. Zeitung, **1891**. — [83] Galeotti, Lo Sperimentale, **1893**, fasc. 3. — [83a] Hueppe, Mitt. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, **1884**, 2. — [83b] Pfeffer, ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, 379. — [84] Thumm, Arb. a. d. bakt. Institut Karlsruhe, **1895**, I. 3. — [85] Thiry, C. r. soc. biolog., **1896**, 885. — [86] Gessard, ebd., **1898**, 1033; Ann. Pasteur, **1892**, 801. — [86a] Frick, Virchows Arch., Bd. 116. — [87] Kuntze, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 34, 169, **1900**; Centralbl., f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 44, 299, **1907**. — [87a] Samkow, ebd., II. Abt., Bd. 11, 305, **1903**. — [87b] de Seixa Palma, ebd., I. Abt., Orig., Bd. 43, Nr. 5, **1907**. — [88] Nösske, ref. Münch. med. Wochenschr., **1900**, 874. — [89] Jordan, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 5, 655, **1899**. — [89a] Papenhusen, Inaug.-Diss., Basel **1901**. — [89b] Caminiti, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 43, Nr. 8, **1907**. — [90] Liborius, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 115, **1896**. — [91] Wasserzug, Ann. Pasteur, **1887**, 581. — [92] Krause, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 773, **1900**. — [93] Schottelius, Biol.

Stud. über d. Prodigiosus, Leipzig 1887. — [94] GESSARD, Ann. Pasteur, 1890, 88. — [95] HUEPPE & SCHOLL, Fortschr. d. Med., 1889, 407. — [96] SCHROETER, Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, I. Heft, 2, 109, 1875. — [96a] E. KRAFT, Inaug.-Diss., Würzburg 1902. [96b] ZEGA, Chem.-Ztg., Bd. 27, 811, 1903. — [96c] COPELAND & BOYNTON, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 15, 247, 1905. — [97] u. [98] zit. nach FLÜGGES „Mikroorganismen", 3. Aufl., Bd. 1, 177. — [99] v. SCHRÖTTER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 78, 1895. — [100] ROGER, ref. ebd., Bd. 25, 256, 1899. — [101] PACINOTTI & MANIECKI, ref. ebd., Bd. 25, 257, 1899.

VIII. Säure- und Alkalibildung: [102] WEISSER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 335, 1886. — [103] v. SOMMARUGA, ebd., Bd. 15, 291. — [104] BURRI, Arch. f. Hyg., Bd. 19, 29. — [105] HELLIN, ebd., Bd. 21, 308. — [106] TH. SMITH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 1, 1895, vgl. auch [57]. — [107] ROUX & YERSIN, Ann. Pasteur, 1888 — [108] MADSEN, a) Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 26, 157, 1897; b) Polemik contra HELLSTRÖM [112]: Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 712, 1899. — [109] SPRONCK, Ann. Pasteur, 1895. — [110] VAN TURENHOUT, Inaug.-Diss., Utrecht 1895; ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 295. — [111] COBBETT, Ann. Pasteur, 1897, 251. — [112] HELLSTRÖM, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 170 u. 223, 1899. — [113] HILBERT, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 157, 1898. — [114] TATAROFF, Inaug.Diss., Dorpat 1891. — [115] PETRUSCHKY, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 19, Nr. 6/7, 1896. — [116] A. FISCHER, ebd., Bd. 25, 693, 1899. — [117] CAPALDI & PROSKAUER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 23, 452, 1896. — [118] BEIJERINCK, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, 781, 1891. — [119] KAUFMANN, ebd., Bd. 10, Nr. 2/3, 1891. — [120] SMITH, Journ. of med. research., Vol. 13, Nr. 4, 1905. — [121] BANG, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 43, 34, 1907.

H. Ferment- und Gärwirkungen pathogener Bakterien.

I. Allgemeines. — Begriffsbestimmung und Unterschied zwischen Ferment- und Gärwirkung. Bei gewissen Arten von Bakterien und unter bestimmten Versuchsbedingungen gelangen, außer dem gewöhnlichen Stoffwechsel, noch andere chemische Zersetzungen im Nährmaterial zur Beobachtung, die das sehr auffallende gemeinsame äußerliche Charakteristikum aufweisen, daß die Quantität der gebildeten Zersetzungsprodukte ganz unverhältnismäßig groß ist im Vergleich zu der plastischen Tätigkeit der bei diesen Prozessen ursächlich beteiligten Mikroben. Diese Prozesse werden als Ferment- (oder Enzym-) und Gärwirkungen bezeichnet. Die äußere Aehnlichkeit zwischen beiden Arten von Prozessen hat früher vielfach Anlaß gegeben, dieselben als völlig identisch anzusehen und mit dem gemeinsamen Namen „Fermente" (auch gegenwärtig in den romanischen Sprachen für beide der oben genannten Vorgänge gebraucht!) zu belegen; und auch, nachdem man sich über die Begründung einer prinzipiellen Scheidung beider Prozesse klar geworden war, hielt es oft schwer, im gegebenen Fall sich in der einen oder anderen Richtung zu entscheiden; so wurde z. B. die gegenwärtig mit voller Sicherheit als einfache Enzymwirkung erkannte ammoniakalische Zersetzung des Harns früher als „Harngärung" aufgefaßt. Die Unterscheidung wird oft noch dadurch erschwert, daß der gleiche Mikrobe gleichzeitig Enzym- und Gärwirkung auszuüben vermag. Der prinzipielle Gegensatz zwischen Gärung einerseits und Ferment-(Enzym-)Wirkung andererseits liegt in folgendem:

Die Gärwirkung ist eine unmittelbare Funktion des lebenden Plasmas und dient demselben als Energiequelle — geradeso wie die Ernährung und Sauerstoffatmung (für welch letztere ja die Gärung unter gewissen Umständen sogar vikariierend eintreten kann: vgl. oben bei Anaërobiose, S. 94); die Gärwirkung ist mit einem Wort der Lebensprozeß selbst unter bestimmten äußeren Bedingungen des Nährsubstrats.

Die Fermentwirkung hingegen ist nicht an das lebende Plasma direkt gebunden und dient dem Mikroben niemals als Energiequelle; ihr Träger ist ein von dem lebenden Plasma erzeugter Stoff, der, selbst leblos und von den lebenden Mikroben trennbar, auch im isolierten Zustand seine Wirkung ungestört selbständig fortsetzt. Die Ferment-(Enzym-)Wirkung steht völlig außerhalb des Lebensprozesses; die chemische Arbeit, welche durch diese Prozesse geleistet wird, dient nicht zum Aufbau neuer Zelleiber (wie dies von Miquel[1] für die ammoniakalische Harnzersetzung speziell nachgewiesen ist, indem die Bakterien nicht den Harnstoff, sondern die im Medium vorhandenen eiweißähnlichen Substanzen zu plastischen Zwecken verwenden, so daß daher der Eiweißstickstoff der Kultur nicht vermehrt, sondern vermindert wird) — sondern die Fermentwirkung wird lediglich zur Zerlegung chemischer Stoffe im Nährsubstrat verbraucht. Indirekt kann freilich das Resultat dieser, außerhalb des eigentlichen Lebensprozesses stattfindenden, Fermentwirkung dem lebenden Mikroben zu statten kommen, indem aus einem ursprünglichen zur Ernährung unverwendbaren Stoff (z. B. Stärke) Spaltungsprodukte (Zucker) gebildet werden, die nunmehr der Mikrobe zu assimilieren vermag: insofern stellen die Enzyme ein wichtiges Hilfsmoment für die Ernährung der Mikroben dar. Das ändert aber nichts an dem prinzipiellen Gegensatz im energetischen Sinne, wonach der Spaltungsprozeß an sich für das Leben der betreffenden Mikroben gleichgültig ist, während der Gärprozeß eine unmittelbare Energiequelle, ja das Leben selbst unter einer bestimmten Form darstellt. Dieser energetische Gegensatz äußert sich in der ganz verschiedenen Dignität der Gär- und Enzymwirkungen vom chemischen Standpunkt aus. Bei den echten Gärwirkungen handelt es sich um tiefgreifende Zersetzungen des Moleküls der gärfähigen Substanz: die Gärprodukte sind im gärfähigen Molekül nicht etwa präformiert als solche enthalten, um durch einfache Spaltung freizuwerden, sondern sie werden unter bedeutenden Umlagerungen der Atome innerhalb des gärfähigen Moleküls erst neugebildet, und meist ist es noch nicht möglich, mit chemischen Reaktionen das gleiche Resultat zu erreichen. Ganz anders bei den Wirkungen der isolierbaren Fermente (Enzyme): hier handelt es sich stets um einfache hydrolytische Spaltungen, die auch künstlich auf rein chemischem Wege leicht nachzuahmen sind, und bei denen die im Ausgangsmittel präformiert vorhandenen Gruppen freigegeben werden.

Auf den soeben dargelegten energetischen Gegensatz zwischen Ferment (Enzym) und Gärung muß um so größerer Nachdruck gelegt werden, als die sonstigen früher angegebenen Unterschiede beider Prozesse nach den Entdeckungen der neueren Zeit nicht mehr als durchgreifend zu betrachten sind. So hat man früher insbesondere großen Wert darauf gelegt, daß die Fermente (Enzyme) chemisch isolierbare Körper sind, mit denen sich die gleiche Wirkung auch im Reagenzglas reproduzieren läßt, während die echte Gärwirkung von den lebenden Mikroben unzertrennlich sein sollte. Nachdem jedoch E. Buchner[2] der Nachweis gelungen ist, daß auch mit zellfreiem Hefepreßsaft (der sogenannten Zymase) echte alkoholische Gärung, genau wie mit der lebenden Hefe selbst, sich hervorrufen läßt, ist dieser Unterschied nicht mehr durchgreifend. Hingegen wäre es durchaus

verfehlt, auf diese Tatsache hin die alkoholische Gärung als bloße Enzymwirkung aufzufassen; die Rolle, welche dieselbe als Energiequelle für den Erreger spielt, sowie die außerordentlich komplizierte Zersetzung, die dem Prozeß offenbar zugrunde liegt, sprechen durchaus dagegen. Die Zymase ist vielmehr als überlebendes Plasma aufzufassen; es ist ja auch schon anderweitig gelungen, Wirkungen, die ausschließlich dem lebenden Mikroben (niemals seinen Stoffwechselprodukten) zukamen, durch vorsichtige Abtötung mit dem überlebenden Plasma des Mikroben zu reproduzieren, so z. B. das Bild der Choleraerkrankung bei Meerschweinchen mit abgetöteten Kulturen (Pfeiffers primären Toxinen), die Bildung des Tuberkels durch Impfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen usw. Auch die Milchsäurevergärung des Milchzuckers gelang es Buchner & Meisenheimer [2a], sowie Herzog [2b], mit einem durch Zerreiben von Milchsäurebacillen erhaltenen keimfreien Pulver zu produzieren; die Herstellung eines wirksamen Preßsaftes gelang jedoch hier nicht — ein Beweis, daß der Träger der Gärwirkung eine in Wasser unlösliche Substanz und offenbar an das lebende Plasma unmittelbar gebunden ist. — Ein anderer Unterschied zwischen echter Gärwirkung und hydrolytischer Spaltung durch Enzym wurde früher sehr betont; es ist dies die sehr ungleiche Resistenz gegenüber schädigenden äußeren Einwirkungen, die bei den Enzymen sehr viel größer ist als bei den lebenden Gärungserregern und ihre Wirkung unter Bedingungen (z. B. bei höheren Temperaturen, sowie bei Gegenwart gewisser Gifte) fortbestehen ließ, die jeden Lebens- und Gärprozeß völlig ausschließen. Aber dieser Unterschied, so zutreffend er in den meisten Fällen sein mag, ist nicht mehr allgemein haltbar, seitdem Miquel [1] nachgewiesen hat, daß die Urase, das bei der ammoniakalischen Harnzersetzung wirksame Ferment, fast die Labilität des lebenden Plasmas besitzt.

Soviel zum Verständnis des Begriffes und des prinzipiellen Gegensatzes zwischen Ferment (Enzym) einerseits, Gärung andererseits. Ein näheres Eingehen auf dieses hochinteressante Gebiet müssen wir uns in diesem, für den Mediziner geschriebenen Handbuch versagen und verweisen auf Flügges „Mikroorganismen", 3. Aufl., I. Bd.; daselbst auch in der Einleitung die historische Entwickelung der Lehre von den Mikroorganismen als Gärungserreger. — Im folgenden werden nur diejenigen Ferment- und Gärwirkungen kurz beschrieben, die entweder bei pathogenen Mikroben selbst beobachtet sind oder die sonst ein medizinisches Interesse bieten.

II. **Fermente bei pathogenen Bakterien.** Ihrer chemischen Wirkungsweise nach teilt man die Fermente ein in diastatische (welche Stärke verzuckern), invertierende (welche Rohrzucker und andere Disaccharide in die sie zusammensetzenden Monosaccharide, z. B. Trauben- und Fruchtzucker, spalten), peptonisierende und tryptische (welche die Eiweißstoffe in lösliche diffundierbare Produkte spalten), Labfermente (welche das Kaseïn der Milch ausfällen), Kinasen (welche Eiweiß zur Gerinnung bringen), harnstoffspaltende und fettspaltende Fermente, endlich Oxydasen und Reduktasen. Vgl. das Spezialwerk von Oppenheimer, Die Fermente, Jena (Fischer), 2. Aufl., 1903. Eine bequeme Methode zum Nachweis von Enzymwirkungen hat Eijkman [3] angegeben: bei Züchtung auf Agarplatten, die das betreffende der Fermentwirkung

unterworfene unlösliche Material in Emulsion enthalten, gibt sich die eingetretene Lösung durch Entstehung heller Höfe um die Kolonien kund, z. B. Hämolyse auf Blutagar, Kaseïnspaltung auf Milchagar, diastatische Wirkung auf Stärkeagar etc.

Diastatische Fermentwirkung ist unter den pathogenen Bakterien zuerst von Bitter [3a] beim Choleravibrio und Maumus [3b] beim Milzbrandbacillus nachgewiesen, sowie bei Milchsäurebacillen von Hueppe [4] und beim Tuberkelbacillus von Fermi [4a]. Die Reindarstellung dieser Fermente bei den genannten und einigen anderen Arten gelang Fermi [4b]; keine diastatische Wirkung zeigten Staphylococc. pyogen. citreus, Pyocyaneus und Prodigiosus. Auch auf stärkefreiem Nährboden sah Fermi Bildung des Ferments eintreten; dagegen blieb dieselbe bei Züchtung auf eiweißfreiem Substrat aus.

Invertierendes Ferment kommt bei Bakterien selten vor; Fermi & Montesano [5] fanden dasselbe (trotz umfangreicher Untersuchungen von 70 Arten) nur bei einigen Saprophyten, sowie inkonstant beim Choleravibrio und beim Vibrio Metschnikoff. Die Fermentbildung findet auch auf zucker- oder eiweißfreien Nährsubstraten statt.

Peptonisierende resp. tryptische Fermente sind bei den Bakterien, und speziell bei den pathogenen Arten, sehr häufig vertreten; ihre Anwesenheit dokumentiert sich durch die Verflüssigung der Gelatine und anderer Eiweißnährböden (Serum usw.) und ist demnach auch von praktischer Bedeutung für die Erkennung der Arten. Der Nachweis, daß die Gelatineverflüssigung durch eine echte Fermentwirkung, unabhängig von der lebenden Bakterienzelle, zustande kommt, wurde zuerst von Bitter [3a] geführt; eine durch halbstündige Erhitzung auf 60° abgetötete Cholerakultur zeigte intensives peptonisierendes Vermögen. Rietsch & Sternberg [5a] zeigten, daß lösliche peptonisierende Fermente sich nur in Kulturen solcher Arten nachweisen ließen, die den Gelatinenährboden verflüssigen, während Kulturen nicht-verflüssigender Arten (Tuberkel- und Typhusbacillus) solche Fermente völlig vermissen lassen. Jedoch konnten Hahn & Geret [5b] in den aus den Zelleibern dieser beiden Bakterienarten gewonnenen Preßsäften tryptische Enzyme nachweisen; auch hatten de Waele & Vandevelde [6] nachgewiesen, daß nicht-verflüssigende Arten Gelatine und Kaseïn bis zu den Peptonen zu spalten vermögen. — In anderen nicht-verflüssigenden Arten von Darmbakterien (Coli, Aërogenes) findet sich zwar kein tryptisches Ferment selbst, aber ein das Trypsin aktivierender Körper („Enterokinase“ im Sinne von Pawlow) (Delezenne & Breton [6a]). Die Reindarstellung der peptonisierenden Fermente beim Choleravibrio, beim Vibrio Finkler-Prior, Pyocyaneus und Prodigiosus sowie einigen anderen saprophytischen Arten gelang Fermi [4b]; die intensivste Wirkung zeigte das Ferment des Vibrio Finkler-Prior.

Tryptische Fermente wurden ferner von Achalme [6b] bei Anaëroben und von Emmerling [7] bei Bac. fluor. liquefac. isoliert. Die chemische Wirkung des proteolytischen Ferments des Milzbrandbacillus wurde von Haukin & Wesbrook [8a] genau untersucht. Die peptonisierenden Fermente der Bakterien sind nur bei alkalischer Reaktion wirksam; schon geringe Acidität wirkt hemmend, während selbst ein starker Ueberschuß an Alkali leicht vertragen wird. Diese Fermente ähneln also in ihrer Wirkung dem Trypsin; wie dieses letztere, so sind auch einige der peptonisierenden Fermente der Bakterien ziemlich stark widerstandsfähig

gegen trockene Hitze, so erträgt das Ferment des Vibrio Finkler-Prior eine 10 Minuten dauernde Erhitzung auf 120—140°. Gegen feuchte Hitze sind sie weniger widerstandsfähig; das Ferment des Finkler-Prior wird unter Einwirkung feuchter Hitze bei 70°, das des Prodigiosus schon bei 55° zerstört. Im feuchten Zustand aufbewahrt, verlieren die Fermente ihre Wirksamkeit, während sie im trockenen Zustand lange haltbar sind. — Schädigende Einwirkungen (Licht, Gifte), welche auf die Bakterien entwickelungshemmend oder abtötend wirken, beeinträchtigen auch die Fermente; jedoch sind letztere viel widerstandsfähiger als die Bakterien und selbst als die Sporen.

Die Fermente vermögen nicht nur Gelatine, sondern auch geronnenes Serum- und Hühnereiweiß, sowie Fibrin und das Kaseïn in der Milch zu peptonisieren; jedoch ist dies nicht bei allen Arten der Fall; insbesondere ist Fibrin schwieriger peptonisierbar als Gelatine und wird daher durch manche verflüssigende Arten überhaupt nicht angegriffen. — Der Chemismus der Spaltung des Kaseïns durch die toxisch wirkenden*) peptonisierenden Bakterien der Milch (Flügge[8a]) ist durch Lübbert[8b] und Kalischer[9] untersucht; ersterer Autor stellte fest, daß die toxische Wirkung dieser Bakterien nicht durch ein giftiges Produkt (etwa ein Pepton) bedingt wird, sondern an die Zelleiber der Bakterien selbst gebunden ist; Kalischer bestimmte durch getrennte Versuchsreihen, welchen Anteil an der Kaseïnspaltung das isolierbare Ferment und welchen außerdem die lebenden Zellen haben; durch das Ferment allein würden Pepton, Leucin, Tyrosin, etwas NH_3 und aromatische Oxysäuren gebildet; abgesehen von den letzteren, herrscht also völlige Uebereinstimmung mit der Trypsinwirkung. Auch Cacace[9b] konnte durch chemischen Nachweis der bekannten Proto- und Deuteroalbumosen nachweisen, daß die Proteolyse bei Bakterien prinzipiell ebenso verläuft, wie bei höheren Lebewesen. Nach Marojanni sind unter den gelatinelösenden Fermenten wieder 2 Gruppen zu unterscheiden, je nachdem der Prozeß nur bis zur Bildung von Albumosen oder bis zur vollständigen Peptonisierung fortschreitet; im ersteren Falle läßt sich die Gelatine durch Einwirkung von Formaldehyddämpfen wieder leicht zur Erstarrung bringen, im letzteren Falle selbst nach monatelanger Einwirkung nicht. — Bemerkenswert ist die Störung bezw. völlige Hemmung der Gelatineverflüssigung durch Anwesenheit von Zucker im Nährsubstrat; Auerbach[10a] hat festgestellt, daß es sich hier nicht um eine Hemmung der Wirksamkeit des Ferments durch die aus dem Zucker gebildete Säure handelt, sondern daß die Bildung des Ferments selbst durch Zuckergehalt des Nährbodens gestört oder gehemmt wird. Unter den übrigen notwendigen Vorbedingungen für die Bildung der peptonisierenden Fermente ist Eiweißgehalt des Nährbodens und ungehinderter Zutritt des Sauerstoffs hervorzuheben; bei Sauerstoffabschluß (Liborius[10b]) geht die Verflüssigung der Gelatine viel langsamer vor sich (abgesehen von einigen Anaëroben). Nach Klein[11] zeigen beim Milzbrandbacillus die aus Sporen hervorgegangenen Kolonien ein viel intensiveres peptonisierendes Vermögen als die aus vegetativen Formen entstandenen. Gewisse Alkaloide vermögen bei einigen Arten die Bildung der Fermente völlig hintanzuhalten, ohne daß dabei das Wachstum der betr. Bakterien irgendwie leidet. — Zur Gruppe der proteolytischen

---

*) Anm. Lubenau[9a] sah peptonisierende Bakterien auch als Erreger von Fleischvergiftungen auftreten.

Fermentwirkungen gehören ferner: die „Cylindrolyse“ (d. h. Auflösung und Verschwinden der Cylinder aus dem Harn bei gewissen Fällen von Nephritis) durch Colibacillen, wobei allerdings die Darstellung des isolierten Enzyms noch nicht gelang (Treutlein [11a]); ferner das in Staphylokokkenkulturen gefundene fibrinolytische Ferment (Kleinschmidt [11b]), sowie das in Milzbrand- und Pyocyaneuskulturen nachgewiesene elastinlösende Ferment (Eijkman [3b]); ferner ein von Plenge [12] und Pépère [12a] beschriebenes merkwürdiges Ferment, welches das in Bouillon gelatinisierende (aus Thymus hergestellte) α-nukleinsaure Natron verflüssigt; letztere Fermenttätigkeit, so sehr sie der Gelatineverflüssigung ähnelt, ist deshalb doch von ihr streng verschieden; Bact. coli z. B. welches bekanntlich Gelatine nicht verflüssigt, tut dies mit dem Nukleinnährboden. Endlich gehören der Gruppe der proteolytischen Enzyme auch die am besten als endotryptische zu bezeichnenden Fermente an, welche bei Einwirkung äußerer Schädlichkeiten den Bakterienleib selbst der Autolyse anheimfallen lassen. So beobachteten schon Kruse & Pansini [12b] ein schnelles vollständiges Verschwinden der Pneumokokken aus älteren Bouillonkulturen nach Aufhören des Wachstums; McClintock & Clark [13] konnten bei Gonokokken nach Aufschwemmen in Kochsalzlösung direkt Bersten der Zellwand und Austreten des Inhalts (ähnlich wie bei Plasmoptyse, S. 67) beobachten. Hierher gehört auch das Absterben der Milzbrandbacillen im Rattenserum (Danysz [13a]), sowie (wenigstens teilweise, vgl. darüber auch S. 80) die bakterienauflösende Wirkung der Pyocyanase. Besonders bemerkenswert sind die Beobachtungen Malfitanos [13b] über Autolyse in destilliertem Wasser; die Selbstverdauung blieb aus, falls die Kultur vorher über 65° erhitzt war, wodurch eben die endotryptischen Fermente zerstört wurden. In der lebenden ungeschädigten Bakterienzelle wird die zerstörende Wirkung der Endoenzyme wahrscheinlich durch spezifische Antifermente gehemmt; Malfitano & Strada [14] konnten eine „Antiprotease“ neben dem proteolytischen Ferment in Milzbrandbacillenkulturen direkt nachweisen. Bei Eintritt der Autolyse werden natürlich nicht nur die tryptischen, sondern auch alle anderen etwa vorhandenen Endoenzyme und Gifte (Conradi [15]) in Lösung gebracht; Pfersdorff [14a] konnte in autolysierten Milzbrandbacillen nicht nur ein gelatinelösendes Ferment, sondern auch Lipase und Diastase nachweisen. —

Im Gegensatz zu den eiweißlösenden stehen die eiweißfällenden Fermente (Kinasen), wie sie selbst (Kleinschmidt [11b]) oder eine Vorstufe derselben (Much [14b]) in pyogenen Staphylokokken gefunden worden sind. Hierher gehören ferner die Labfermente, die eine Ausfällung des Kaseïns bei alkalischer oder schwach saurer Reaktion der Milch bewirken; dieselben kommen insbesondere den Flüggeschen [8a] peptonisierenden Bakterien der Kuhmilch zu, die übrigens (vgl. oben) auch ein tryptisches Ferment bilden und demnach das ursprünglich ausgefällte Kaseïn nachträglich wieder auflösen. Außerdem sind Labfermente beim Milzbrandbacillus (Roger [15a]), beim Choleravibrio (Schoffer [15b]) und beim Prodigiosus (Gorini [16]) gefunden, das letztere Ferment zeichnet sich durch seine bedeutende Widerstandsfähigkeit gegen Hitze aus. Cohn [16] gelang die Reindarstellung des Labferments verschiedener Arten; nach seinen, sowie Auerbachs [10a] Untersuchungen, gleichen diese von Bakterien gebildeten Fermente ganz dem gewöhnlichen Lab des Kälbermagens.

Harnstoffspaltendes Ferment, welches die ammoniakalische Zersetzung des Harns bewirkt, war schon von Musculus [16b] in cystitischem

Harn nachgewiesen worden. Die Reindarstellung und das eingehende Studium dieses äußerst leicht zersetzten Ferments, Urase genannt, gelang MIQUEL[1]; schon bei Berührung mit dem atmosphärischen Sauerstoff zersetzt sich dieses Ferment und ist nur bei 0° einige Wochen haltbar. Hierdurch ist erwiesen, daß die ammoniakalische Zersetzung des Harns, die früher vielfach als echte Gärung angesehen war (wozu allerdings ihr äußerst einfacher Chemismus, eine hydrolytische Spaltung, nicht recht paßte) eine reine Enzymwirkung ist. Die Urase wird von vielen verschiedenen Bakterienarten gebildet (nach MIQUEL etwa von 60). Für die ätiologischen Beziehungen des Bac. proteus zur Cystitis ist bemerkenswert, daß er sowohl in neutraler als in alkalischer Lösung energisch Harnstoff zersetzt (BRODMEIER[17]). Quantitative Untersuchungen über die Vermehrung der betr. Bakterien und die durch sie hervorgebrachte Harnzersetzung verdanken wir BURCHARD[17a]; die Gewichtseinheit eines besonders energisch wirksamen Micrococc. ureae zersetzt pro Stunde circa das 180—1200-fache ihres Gewichtes an Harnstoff. Hier sei auch die Spaltung der Harnsäure in Harnstoff und Ammoniumkarbonat (GÉRALD[17b]), sowie die durch Eiterkokken bewirkte Spaltung der Hippursäure (CRISAFULLI[18]) erwähnt.

Fettspaltendes Ferment (Lipase) ist bisher nur beim Tuberkelbacillus von CARRIÈRE[18a], sowie von PFERSDORFF[14a] in autolysierten Milzbrandbacillen nachgewiesen; die Befunde von v. SOMMARUGA[18b] über Fettspaltung in Kulturen, sowie von RUBNER[19] über Fettspaltung im Boden sind wahrscheinlich als direkte Leistung der lebenden Bakterienzelle aufzufassen.

Oxydasen: Bei verschiedenen chromogenen Bakterien fanden LEHMANN & SANO[19a] neben anderen Oxydasen noch Tyrosinase, durch welche eine Oxydation des im Nährboden enthaltenen Tyrosins — unter gleichzeitiger dunkler Verfärbung — bewirkt wird; durch diese Tyrosinase (die übrigens nicht aus dem Zelleib extrahiert werden konnte) kommt auch die Schwarzfärbung des Nährbodens bei der schwarzen Varietät des Pyocyaneus zustande (GESSARD[19b]). — Was endlich die reduzierenden Enzyme angeht, so ist schon oben (S. 112 f.) erwähnt, daß die durch Bakterien ausgeübten Reduktionsvorgänge nicht immer mit dem eigentlichen Lebensprozeß als solchem verknüpft sind, sondern indirekt durch enzymartige Körper ausgelöst werden können; vgl. z. B. bei CARAPELLE[20] und WICHERN[20a]. „Katalasen“, die Wasserstoffsuperoxyd zerlegen, aber nicht als O_2-Ueberträger dienen und z. B. Guajaktinktur nicht bläuen, fand LÖWENSTEIN[20b] im Diphtheriegift und von diesem durch größere Hitzebeständigkeit verschieden; solche Katalasen kommen bei vielen Arten vor (RYWOSCH[21], JORNS[21a]). Ferner gehören hierher die von SELIGMANN[21b] in der Kuhmilch studierten „Superoxydase“ (d. h. das H_2O_2 spaltende (Ferment) und „Reduktase“. Beide (übrigens voneinander unterschiedenen) Enzyme sind nicht etwa präformiert in der Milch enthalten, sondern Aeußerungen bakterieller Lebenstätigkeit (Superoxydase von kleinsten Kokken, Reduktase seitens Stäbchen gebildet); für die Reduktionswirkungen der Kuhmilch liegen die Verhältnisse aber noch komplizierter, insofern gewisse Abbauprodukte des Kaseïns schon an sich — und auch in kleinsten Mengen — fermentartig wirken; diese letzteren Produkte entstehen möglicherweise gelegentlich schon in den Milchgängen des Euters und können dann präformierte Enzyme vortäuschen (JENSEN[22]).

III. **Die in medizinischer Hinsicht wichtigsten Gärprozesse.** Vergärungen von Kohlehydraten, insbesondere des Traubenzuckers, weniger häufig des Rohrzuckers und Milchzuckers, finden sich bei einer ganzen Reihe von pathogenen Bakterien; die Abhängigkeit der Gärfähigkeit von der chemischen Konfiguration zeigt sich dabei in ganz anderer Weise als bei der Vergärung durch Hefe (Segin[22a]); während letzterer Gärung bekanntlich nur solche Zuckerarten unterworfen sind, in deren Molekül die Anzahl der C-Atome ein Multiplum von 3 darstellt, werden von Bakterien (Typhus, Coli) auch 5-atomige Zucker (Arabinose, Xylose) vergoren. Andererseits sind, entsprechend dem seltenen Vorkommen invertierender Fermente in Bakterien, bakterielle Vergärungen der Disaccharide selten. Ueber Vergärung verschiedener Kohlehydrate durch Bact. coli vgl. auch bei Mc Conkey[32a]. Das Vorhandensein der Gärung und die Natur der Gärprodukte können oft als differential-diagnostische Merkmale verwendet werden. In vielen Fällen genügt es, festzustellen, ob auf zuckerhaltigen Medien Gasbildung stattfindet oder nicht; insbesondere bildet das Fehlen der Gasbildung in Zuckeragar ein charakteristisches Merkmal für den Typhusbacillus gegenüber den meisten Coliarten. Die Gase bestehen meist aus H_2 und CO_2 in wechselndem Verhältnis (Th. Smith[27], Strong[27a]). Differential-diagnostisch ließ sich das Verhältnis zwischen H_2 und CO_2 in dem bei der Gärung gebildeten Gase nicht verwerten (Stamm[22b]); vergleichende quantitative Untersuchungen bei verschiedenen pathogenen Arten siehe bei Gleckel[23]. Betreffs der Bedingungen der Zuckervergärung durch Bact. coli fand Cache[23a] das Vorhandensein von Mg und Kuhtz[23b] die Anwesenheit stickstoffhaltiger Stoffe unentbehrlich. Lépine, Lyonnet & Martz[28] fanden bei Eiterkokken und Typhusbacillen eine alkoholische Vergärung des Traubensuckers. Genauer untersucht sind folgende Gärungen: Bac. cavicida vergärt Traubenzucker, mit Bildung von Propionsäure als Hauptprodukt (Brieger[29]); Bac. Friedländer vergärt sowohl Traubenzucker als Mannit, mit Bildung von Essigsäure als Hauptprodukt, sowie mit reichlicher Gasproduktion (ca. 13 Moleküle CO_2 auf 10 Moleküle H_2) (Frankland, Stanley & Frew[30]); Glyzerin zersetzt der Bac. Friedländer und einige (mit ihm identische?) Wasserbacillen unter Bildung von Linksmilchsäure, — Laktose unter Bildung von Bernsteinsäure (Grimbert[30a]). Der Milzbrandbacillus zersetzt (Napias[31]) Stärke und Zucker unter Bildung von Milchsäure als Hauptprodukt, daneben in den ersten Phasen der Kultur Ameisensäure, später Essigsäure; Iwanow[31a] fand daneben stets noch Kapronsäure. Verschiedene Vergärungen der Zuckerarten durch Bact. coli sind von Baginsky[32], Bovet[33], Harden[34] und Bienstock (nach letzterem Autor ausschließlich Bildung von Bernsteinsäure) beschrieben; der Pneumococcus erzeugt als Hauptprodukt Ameisensäure (Würtz & Mosny[33a]); der Staphylococcus pyogenes aureus produziert nach Lübbert[35] in Milch, sowie in Lösungen von Zuckerarten Buttersäure und Milchsäure; der Diphtheriebacillus zersetzt den Milchzucker unter Bildung von Alkohol, Aldehyd, flüchtigen und nicht-flüchtigen Säuren (Feinberg[36]); der Bac. oedemat. malign. erzeugt nach Kerry & Fränkel[37] bei anaërober Vergärung des Traubenzuckers Aethylalkohol, Ameisensäure, Buttersäure und Milchsäure. Ueber „Pneumaturie“ vgl. bei van Loghem[24]. — Von besonderem praktischen Interesse sind die Untersuchungen über das Gärvermögen der Darmbakterien des Säuglings (vgl. im speziellen Teil); Escherisch[38] konstatierte für seinen Bac. lactis aërogenes intensive Vergärung des Zuckers mit Bildung

von Milchsäure als Hauptprodukt; BAGINSKY[32] beschrieb eine Vergärung des Milchzuckers und der Stärke mit hauptsächlicher Bildung von Essigsäure; SOMMERFELD[39] fand bei einer Milchzuckervergärung durch einen Colibacillus aus Säuglingsstuhl CO_2, Alkohol, Ameisen-, Milch- und Bernsteinsäure, sowie höhere feste Fettsäuren, nach OPPENHEIM[40] entsteht bei anaëroben Versuchsbedingungen vorwiegend, vielleicht sogar ausschließlich, Milchsäure, die erst bei Luftzutritt zur Essigsäure weiter oxydiert wird; so erklärt es sich wohl auch, daß im Säuglingsstuhl selbst nur Milchsäure, nie Essigsäure gefunden wird. — Auch in differentialdiagnostischer Beziehung gibt das Studium der Gärungsverhältnisse oft sehr bemerkenswerte Resultate, so z. B. nach PROSKAUER und VOGES[40a] für die Unterscheidung der so nahe verwandten Bacillengruppe der hämorrhagischen Septikämie (Tierseuchen).

Bei den Gärungen mit vorwiegender Produktion von Milchsäure läßt sich noch das optische Verhalten der gebildeten Milchsäure zur Differentialdiagnose verwenden; als Gärprodukt tritt die Aethylidenmilchsäure $CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH$ in 3 optisch isomeren Modifikationen als Rechtsmilchsäure, Linksmilchsäure (SCHARDINGER[41]) und inaktive Milchsäure auf. Unter den choleraähnlichen Vibrionen bilden nach GOSIO[42] und KUPRIANOW[43] der Choleravibrio selbst, sowie die Vibrionen von FINKLER-PRIOR, METSCHNIKOFF, Massauah, Danubicus u. a. Linksmilchsäure, während der Vibrio Deneke die rechtsdrehende, der Vibrio Berolinensis endlich die inaktive Form erzeugt; auch zur Unterscheidung von Typhus- und Colibacillen sind nach BLOCHSTEIN[45] diese Versuche verwendbar. Der Pestbacillus bildet aus Traubenzucker Linksmilchsäure (GOSIO & BIGINELLI[44]). Außer vom Erreger, hängt aber die Natur der gebildeten Säure auch von den Versuchsbedingungen, insbesondere vom Nährsubstrat und vom Luftzutritt ab; nach PÉRÉ[46] und HARDEN[34] kann das gleiche Bact. coli unter verschiedenen Bedingungen verschiedene optische Modifikationen der Milchsäure produzieren. — In spontan geronnener Milch fanden GÜNTHER & THIERFELDER[47] in den meisten Fällen ein Gemisch von inaktiver Säure mit der rechtsdrehenden Form, KOZAI[48] meist nur die letztere; letzterer Autor glaubt einen Einfluß der Gärungstemperatur auf die bei der spontanen Milchgerinnung entstandene optische Natur der Säure festgestellt zu haben, ein Befund, dessen Konstanz GÜNTHER & THIERFELDER[47] nicht bestätigen konnten; die Gründe, warum die Natur der Milchsäure bei der spontanen Gerinnung der Milch nach Zeit und Ort so stark wechselt, sind noch nicht festgestellt. — Nach BLUMENTHAL[48a] ist reine Milchsäuregärung bei der „spontanen" Milchzersetzung selten; häufig tritt Bernsteinsäuregärung auf. Der gewöhnliche Erreger der Milchsäuregärung in Milch ist nach KRUSE ein den Streptokokken nahestehender „Streptobacillus lacticus". Von Erregern abnormer Milchsäuregärungen seien die beim Fehlen freier HCl im Mageninhalt (insbesondere bei Carcinom) ganz massenhaft vorkommenden sogenannten „langen Milchsäurebacillen" erwähnt, die zuerst von MINKOWSKI, BOAS und OPPLER beschieben worden sind; vgl. bei R. KAUFMANN & SCHLESINGER[24a], SANDBERG[24b], HEICHELHEIMER[25]. — Ein pathogenes Bakterium der schleimigen Gärung beschrieb PANE[26].

Von besonderem medizinischen Interesse ist die Fäulnis, zumal mit Rücksicht auf ihre Rolle im Darmkanal und als Leichenfäulnis. Man versteht unter Fäulnis eine rasche und intensive Zersetzung eiweißartiger Körper, unter Zerfall in Detritus und mit

Bildung übelriechender gasförmiger Produkte. Eine scharfe Grenze zwischen der Fäulnis und anderen tiefgehenden Eiweißspaltungen läßt sich nicht ziehen; vgl. die sehr eingehende Behandlung dieser ganzen Frage und des Chemismus der Fäulnis bei Kruse[26a]. Tiefgehende Spaltungen des Eiweiß mit massenhafter NH_3-Entwickelung bewirkt insbesondere der Proteus (Nawiasky[27b], Berghaus[28a]), sowie der Bac. mesentericus (Horowitz-Wlassowa[28b]). — Bei der spontanen Fäulnis (d. h. der in der Natur vorkommenden — zum Unterschied von der sogleich zu besprechenden künstlich durch Reinkulturen eingeleiteten!) können außerordentlich zahlreiche und mannigfache Produkte gebildet werden; die wichtigsten sind CO_2, CH_4, H_2, N_2, NH_3, H_2S (nach Gordan[49] unterscheidet sich die tierische von der pflanzlichen Fäulnis dadurch, daß nur bei ersterer, und zwar regelmäßig, H_2S gebildet wird, während er bei letzterer fehlt); fette Säuren (Ameisen-, Essig-, Butter-, Valerian-, Palmitinsäure), Oxy- und mehrbasische Säuren (Milchsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure), Amine, Amide und Amidosäure, sowie Leucin und Tyrosin, aromatische Säuren, Indol, Skatol, Pepton, Ptomaïne und Toxine usw. — Die Art der Zersetzung und die gebildeten Fäulnisprodukte wechseln bei der spontanen Fäulnis von Fall zu Fall, je nach den Arten der dabei beteiligten Bakterien, die gleichfalls sehr mannigfaltig sein können. Einen bestimmenden Einfluß auf den Verlauf der Fäulnis, und zwar sowohl auf die dabei beteiligten Bakterien wie auf die gebildeten Produkte, hat der Sauerstoff (Pasteur). Eigentliche stinkende Fäulnis mit Bildung zahlreicher komplizierter Zwischenprodukte kommt nur bei Beschränkung oder Abschluß des Luftzutritts zustande. Bei reichlicher Luftzufuhr hingegen findet eine sehr rasche und vollständige Zersetzung der fäulnisfähigen Substanzen bis hinab zu den einfachsten Endprodukten (CO_2, H_2O, NH_3, N_2, H_2) statt, ein Prozeß, den man als Verwesung bezeichnet. Reine Fäulnis kommt in der Natur leicht zustande, sei es in der Tiefe der Substrate, sei es, daß durch gleichzeitiges Wachstum aërober Arten der Sauerstoff absorbiert wird. Reine Verwesung hingegen, ohne alle Entwickelung übelriechender Gase, ist viel seltener, weil hierzu ein beständiger, sehr inniger Kontakt des faulenden Materials mit Luft erforderlich ist; am ehesten sind die Bedingungen hierzu in lockerem, gut durchlüfteten Sandboden erfüllt. Künstlich wendet man in neuerer Zeit beide Arten der Zersetzung organischen Materials für die Beseitigung der Abfallstoffe an, die stinkende anaërobe Fäulnis in den „septic tanks", die aërobe geruchlose Verwesung und rasche Mineralisierung auf den Rieselfeldern und bei der intermittierenden Filtration (vgl. im Kapitel „Vorkommen der Bakterien in der Außenwelt", sowie bei Dunbar[49a]). —

So regellos hiernach die spontane Fäulnis, sowohl in bezug auf Erreger als auf die gebildeten Produkte, erscheint, so betrifft dies doch nur die dabei akzidentell mitwirkenden Mikroben und die späteren Stadien des Fäulnisprozesses. Der Prozeß der fauligen Zersetzung des Eiweißmoleküls an sich hingegen ist, nach den Untersuchungen Bienstocks[50b], durchaus typisch; auch sind es relativ wenige und wohlcharakterisierte Arten, denen eine wirklich ätiologische Rolle beim Fäulnisprozeß zufällt, während die anderen, zufällig im Substrat vorhandenen Mikroben nur das durch die eigentlichen Fäulniserreger begonnene Werk fortsetzen (und zwar je nach ihren verschiedenen

Arten in durchaus regelloser Weise). BIENSTOCK kam durch seine Fäulnisversuche mit Reinkulturen, angestellt an Fibrin, Hühnereiweiß, Nutrose (= Natrium-Kaseïn) und Aleuronat (letzteres ein pflanzlicher Eiweißkörper!), sowie in eiweißfreier Nährlösung, zu folgenden Resultaten. Unter den daraufhin geprüften aëroben bezw. fakultativ anaëroben Bakterien (worunter auch die bekanntesten pathogenen Arten, als Staphylococcus pyogenes, Streptococcus pyogenes, Typhus- und Colibacillen, die Erreger der bekanntesten Tierseuchen, choleraähnliche Vibrionen, Proteus- und Subtilisarten, fluoreszierende und farbstoffbildende Bakterien) vermochte bei Luftzutritt kein einziges eine faulige Zersetzung hervorzurufen. Regelmäßig ließ sich jedoch typische Fäulnis hervorrufen durch eine Reihe obligat anaërober Arten; insbesondere durch den von BIENSTOCK aus Straßenkot, gedüngter Gartenerde, Jauche, von PASSINI [26b] regelmäßig auch aus menschlichem Darminhalt gezüchteten Bac. putrificus (den BIENSTOCK übrigens schon früher, im Jahre 1884, gesehen, aber damals, infolge der noch mangelhafteren bakteriologischen Methodik, nicht in Reinkultur erhalten und demnach irrtümlich als aërob beschrieben hatte [50a]), ferner durch den Bac. oedemat maligni und den Rauschbrandbacillus (während z. B. der Tetanusbacillus völlig unwirksam war). Diese anaëroben Arten sind für das Zustandekommen des Fäulnisprozesses absolut notwendig; andererseits vermögen sie auch, ganz für sich allein, ohne jede Mitwirkung anderer Arten, den Fäulnisprozeß zu Ende zu führen; sie sind also die eigentlichen Fäulnis*erreger*, während die anderen so zahlreichen bei der spontanen Fäulnis gefundenen Bakterien nur eine sekundäre Rolle spielen und für sich allein ganz unwirksam sind.

Auch die vereinzelten Erfahrungen früherer Autoren über Fäulnisversuche mit Reinkulturen stimmen mit den systematischen Untersuchungen BIENSTOCKS völlig darin überein; stets waren typische Fäulnisprozesse nur bei anaërober Versuchsanordnung beobachtet worden, so von NENCKI & SIEBER [51] mit Rauschbrandbacillus und Bac. spinosus an Serumalbumin, von KERRY [37] mit Bac. oedemat. malign., von BOVET [52] und ZAJA [53] (Elastin-Fäulnis) mit dem Rauschbrandbacillus, von EMMERLING [54] (Fibrin-Fäulnis) mit dem Streptococc. pyogen. longus PETRUSCHKY bei anaërober Versuchsanordnung. Auch in bezug auf den Chemismus der Fäulnis herrscht fast völlige Uebereinstimmung zwischen den genannten Arbeiten und den Forschungen BIENSTOCKS. Im allgemeinen wurden, außer nicht näher bestimmbaren übelriechenden Produkten, Peptone, Leucin und Tyrosin, *Fettsäuren* und aromatische Säuren, Mercaptane, H_2S, NH_3, CO_2, nachgewiesen. Die Zersetzung verläuft in sehr ähnlicher Weise, wie bei der Einwirkung schmelzenden Kalis auf Eiweiß (NENCKI [55]).

Bemerkenswerterweise konstatierte BIENSTOCK in seinen Fäulnisversuchen mit Reinkulturen des Bac. putrificus stets das Fehlen von Indol und Skatol, die früher gerade immer als Charakteristika des Fäulnisprozesses angesehen worden waren; auch TISSIER & MARTELLY [51a] und RETTGER [51b] konnten dies vollauf bestätigen; hiernach wären diese Körper bei der späteren Fäulnis als sekundäre Produkte durch die Mitwirkung der anderen im Fäulnissubstrat anwesenden Bakterien entstanden zu denken, wie dann auch BIENSTOCK in künstlichen Mischkulturen typische Fäulnis mit Indolbildung hervorzurufen vermochte. Jedoch konnten andere Forscher Indolbildung auch bei Fäulnisversuchen mit Reinkulturen beobachten (T. FISCHER [52a], PAS-

sini[26b], Kitasato[52b] und Salus[53a]), letzterer Autor sogar bei einem dem Bac. putrificus sehr nahestehenden anaëroben Bac. saprogenes carnis. — Im einzelnen ergaben sich bei Fäulnisversuchen mit Mischkulturen interessante Differenzen je nach der Art der mitwirkenden aëroben Bakterien. Neben ganz vereinzelten Arten, die mit den anaëroben Fäulniserregern zusammen überhaupt nicht zu wachsen vermochten, lassen sich zwei Gruppen unterscheiden; die eine, welche die meisten aëroben Arten umfaßt, vermag nicht nur durch ihre Sauerstoffaufzehrung den Anaëroben das Wachstum zu ermöglichen, sondern erzeugt mit den letzteren gemeinsam intensive Fäulnis, wobei die aëroben Arten die vom Bac. putrificus gelieferten primären Spaltprodukte in ihren Stoffwechsel aufzunehmen und weiter zu verarbeiten vermögen (Indolerzeugung); — die andere Gruppe, welche nur die Coli- und Aërogenesarten umfaßt, vermag zwar in Mischkultur mit dem Bac. putrificus gemeinsam zu wachsen, doch bleibt, trotz üppiger Entwicklung beider Bakterien, die Fäulnis völlig aus. Diese antagonistische Wirkung der Coli- und Aërogenesarten gegen die Fäulnis ist für diese Arten durchaus spezifisch; dieselbe beruht keineswegs etwa auf der durch diese beiden Mikroben hervorgerufenen Säuerung des Substrats (und ebensowenig etwa auf einer besonderen chemischen Natur der abgesonderten Säuren), indem einerseits die gleichfalls säurebildenden Bac. proteus und prodigiosus keinerlei fäulnishemmende Wirkung zeigen und indem andererseits die anaëroben Fäulniserreger selbst vortrefflich in saurem Substrat wachsen. Dagegen ist zuzugeben, daß die spezifisch fäulniserregende Wirkung der Aërogenes- und Coliarten allerdings durch Säurebildung sehr begünstigt wird und z. B. schon bei einem Zuckergehalt von 1 Proz. vollständig ist.

Auf diesem spezifischen Antagonismus der Coli- und Aërogenesarten beruhen einige in medizinischer Hinsicht bemerkenswerte Tatsachen. Hierher gehört zunächst die alte (auch praktisch in der Haushaltung verwendete) Erfahrung, daß rohe Milch sehr wenig zur Fäulnis neigt und sogar andere fäulnisfähige Stoffe (Fleisch) gegen Fäulnis zu schützen vermag. Jedoch konnten Flügge[9] und K. Weber[56] in seltenen Fällen auch typische faulige Zersetzung der Milch konstatieren. Nach den Versuchen von Hirschler[57], Winternitz[58], Schmitz[59], Blumenthal[60] glaubte man, die fäulniswidrige Eigenschaft der rohen Milch (und des frischen Käses) auf den Milchzuckergehalt derselben zurückführen zu müssen, nachdem sich ergeben hatte, daß sowohl das Kaseïn als die Milchsäure in dieser Beziehung völlig ohne Wirkung waren. Bienstock[56c] zeigte jedoch, daß nur der rohen Milch fäulniswidrige Eigenschaften zukommen; sterilisierte und pasteurisierte Mich fault bei Infektion mit Putrificus, sei es in Rein- oder Mischkultur, sehr rapid und beschleunigt sogar die Fäulnis anderer ihr zugeführter Eiweißkörper; auch durch sehr reichlichen Zusatz von Milchzucker (bis 30 Proz.), von Rohr- und Traubenzucker (bis 20 Proz.) war die Fäulnis nicht hintanzuhalten; einzig bei Anwesenheit von Coli- oder Aërogenesarten blieb die Fäulnis konstant aus. Der fäulnishemmende Einfluß des Milchzuckers in den Versuchen der früheren Autoren war nur ein indirekter, indem durch die Anwesenheit des Milchzuckers die Coli- und Aërogenesarten in ihrem Wachstum außerordentlich begünstigt wurden.

Hieraus ergibt sich die große Bedeutung der Coli- und Aërogenesarten, die ja regelmäßige Darmbewohner sind, für die Darm-

fäulnis; offenbar liegt ihnen die Aufgabe ob, eine allzu intensive faulige Zersetzung, bei der auch leicht toxische Substanzen entstehen können, hintanzuhalten, bezw. die primären Fäulnisprodukte im Darm rasch weiter zu spalten und unschädlich zu machen (Metschnikoff [70]). So erklärt sich das Fehlen eigentlicher stinkender Fäulnis im Säuglingsstuhl; so erklären sich ferner möglicherweise manche der Nachteile der Säuglingsernährung mit sterilisierter Milch; andererseits läßt sich nach Escherich [61] bei gastrischen Störungen des Säuglings der Stuhlgang durch reichliche Kohlehydraternährung wieder normal gestalten; desgleichen kann auch beim Erwachsenen durch Milch- und Kefirdiät nach Pöhl [62], Biernacki [63], Rovighi [64] u. a., die Darmfäulnis bedeutend herabgesetzt werden, vgl. über Kefir bei Kuntze [71a], über den in den letzten Jahren zu demselben Zwecke vielfach empfohlenen Yoghurt bei Kuntze [71b], Luerssen [72], Ohly [73]; über „Laktobacillin" bei Sewerin [74] und Klotz [75]. — Betreffs der pathogenen Bedeutung anaërober Fäulniserreger bei Sekundärinfektionen auf bereits geschädigtem Gewebe vgl. bei Babes [76], Veillon & Zuber [77], Rist [78]. —

Bei der Leichenfäulnis scheinen gleichfalls obligate Anaëroben die primäre Rolle zu spielen, insbesondere E. Kleins [65] Bac. cadaveris sporogenes, von dem Bienstock [50b] durch genauen Vergleich der Kulturen feststellte, daß er mit seinem Bac. putrificus identisch ist; die insbesondere von Kuhn [66] und Malvoz [67] als Erreger der Leichenfäulnis angesehenen Proteus- und Coliarten spielen möglicherweise nur eine sekundäre Rolle. — Die unter gewissen Verhältnissen vorkommende Leichenwachsbildung, wobei insbesondere Luftabschluß und reichlicher Wassergehalt wirksam zu sein scheinen, ist vorläufig weder in ätiologischer noch in chemischer Beziehung aufgeklärt; vgl. Rubners [26] Versuche über Fettzerstörung im Boden. —

Von gerichtsärztlichem Interesse sind die Beobachtungen Ottolenghis [68] über Zerstörung von giftigen Alkaloiden (Atropin und Strychnin) bei der Fäulnis; dieselbe wird durch die Tätigkeit der Fäulnisbakterien selbst, nicht ihrer Stoffwechselprodukte bewirkt (Ipsen [69]).

Literatur.

I. Allgemeines über Ferment- und Gärwirkung. [1] Miquel, Ann. de micrograph. T. 1, 2, 3, 5; C. r. acad. sc. T. 111, 397. — [2] E. Buchner, Ber. d. dtsch. chem. Ges., Bd. 30, 117. — [2a] Buchner & Meisenheimer, ebd., Bd. 36, 635, **1903**. — [2b] Herzog, Ztschr. f. physiol. Chem., [3d] 37, 381.

II. Fermente. [3] Eijkman, a) Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, Nr. 22, **1901**; b) ebd., **1904**, Bd. 37, Nr. 1. — [3a] Bitter, Arch. f. Hyg., Bd. 5, 241. — [3b] Maumus, C. r. soc. biol., **1893**, 107. — [4] Hueppe, Mitt. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2. — [4a] Fermi, Centralbl. f. Bakt., I. Abt.. Orig., Bd. 40, Nr. 2, **1905**. — [4b] Ders., ebd., Bd. 12, 713, **1892** und Arch. f. Hyg., Bd. 10, 1. — [5] Fermi & Montesano, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 1, **1896**. — [5a] Rietsch & Sternberg, ref. Baumgartens Jahresber., **1887**, 362. — [5b] Hahn & Geret, Ber. d. dtsch. chem. Ges., **1898**, 202 u. 2335. — [6] de Waele & Vandevelde, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 39, 353, **1905**. — [6a] Delezenne & Breton, C. r. soc. biol., **1904**, 35. — [6b] Achalme, Ann. Inst. Pasteur, **1902**, 649. — [7] Emmerling, Ber. d. dtsch. chem. Ges., **1902**, 700. — Hankin & Wesbrook, Ann. Pasteur, **1892**, 633. — [8a] Flügge, Ztschr. f. Hyg., Bd. 17, 272. — [8b] Lübbert, ebd., Bd. 22, 301, **1896**. — [9] Kalischer, Arch. f. Hyg., Bd. 37, 30, **1900**. — [9a] Lubenau, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 40, Nr. 4, **1906**. — [9b] Cacace, ebd., Bd. 30, 244, **1901**. — [10] Marcojanni, C. r. soc. biol. Paris, **1903**, 155. — [10a] Auerbach, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 4, 492, **1898**. — [10b] Liborius, Ztschr. f. Hyg., Bd. 1, 115, **1886**. — [11] Klein, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, 113, **1897**. — [11a] Treutlein, Münch. med. Wochenschr. **1903**,

Nr. 35. — [11b] Kleinschmidt, Ztschr. f. Immun.-Forsch., Orig., Bd. 3, 516, **1909**. — [12] Plenge, Ztschr. f. physiol. Chem., **1903**, Bd. 39. — [12a] Pépère, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., ref. Bd. 38, Nr. 9/10, **1906**. — [12b] Kruse & Pansini, Ztschr. f. Hyg., Bd. 11, 314. — [13] Mc Clintock & Clark, Journ. inf. dis., Vol. 6, Nr. 2, **1909**. — [13a] Danysz, Ann. Inst. Pasteur, **1900**. — [13b] Malfitano, C. r. acad. sc., T. 131, 293, **1900**. — [14] Malfitano & Strada, C. r. soc. biol. Paris, **1905**, Nr. 25. — [14a] Pfersdorff, Ztschr. f. Tiermed., Bd. 8, **1904**. — [14b] Much, Biochem. Ztschr., Bd. 14, 143, **1908**. — [15] Conradi, Dtsch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 2. — [15a] Roger, Sem. méd., **1893**, 129. — [15b] Schoffer, Arb. Kais. Ges.-Amt. Bd. 11, 262. — [16] Gorini, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, 666, **1892**. — [16a] Cohn, ebd., Bd. 12, 223, **1892**; Bd. 16, 916, **1894**. — [16b] Musculus, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 12, 214. — [17] Brodmeier, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 380, **1895**. — [17a] Burchard, Arch. f. Hyg., Bd. 36, 264. — [17b] Gérald, C. r. soc. biol., **1896**, I. 1467. — [18] Crisafulli, ref. Baumgartens Jahresber., **1895**, 529. — [18a] Carrière, C. r. soc. biol., **1901**, Nr. 11. — [18b] Sommaruga, Ztschr. f. Hyg., Bd. 18, 441, **1895**. — [19] Rubner, Arch. f. Hyg., Bd. 38, 67. — [19a] Lehmann & Sano, ebd., Bd. 67, 99, **1908**. — Sano, Inaug.-Diss., Würzburg **1902**. — [19b] Gessard, Ann. Inst. Pasteur, **1901**, Nr. 11. — [20] Carapelle, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 47, 545, **1908**. — [20a] Wichern, Arch. f. Hyg., Bd. 72, **1910**. — [20b] Löwenstein, Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 50. — [21] Rywosch, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 44, 295, **1907**. — [21a] Jorns, Arch. f. Hyg., Bd. 67, 134, **1908**. — [21b] Seligmann, Ztschr. f. Hyg., Bd. 50 u. 52, **1905/1906**. — [22] Jensen, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 18, 211, **1907**.

III. Gärungen. [22a] Segin, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 12, 397, **1904**. — [22b] Stamm ebd., I. Abt., Orig., Bd. 42, 590, **1906**. — [23] Gleckel, ebd., Bd. 52, 318, **1909**. — [23a] Cache, ebd., Bd. 40, Nr. 2, **1905**. — [23b] Kuhtz, Arch. f. Hyg., Bd. 58, 125. — [24] van Loghem, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 38, Nr. 4, **1904** (Lit.!) — [24a] R. Kaufmann & Schlesinger, Centralbl. f. inn. Med., **1904**, Nr. 4. — [24b] Sandberg, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 51, Nr. 1/2, **1903**. — [25] Heichelheimer, ebd., Bd. 53, 447. — [26] Pane, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 40, Nr. 3, **1905**. — [26a] Kruse, Allg. Mikrobiol., Leipzig (Vogel), **1910**, p. 504 ff. — [26b] Passini, Ztschr. f. Hyg., Bd. 49, Nr. 1, **1905**. — [27] Th. Smith, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 1, **1895**. — [27a] Strong, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, 530. — [27b] Nawiasky, Arch. f. Hyg., Bd. 66, **1908**. — [28] Lépine, Lyonnet & Martz, ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, 707. — [28a] Berghaus, Arch. f. Hyg., Bd. 64, Nr. 1, **1908**. — [28b] Horowitz-Wlassowa, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 44, 9, **1909**. — [29] Brieger, Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 8, 306; Bd. 9, 1. — [30] Frankland, Stanley & Frew, ref. A. Kochs Jahresber. f. Gärungsorganismen, **1891**, 234. — [30a] Grimbert, Ann. Pasteur, **1896**, 708. — [31] Napias, Ann. de l'Inst. Pasteur, **1900**, Nr. 4. — [31a] Iwanow, ebd., **1892**, 131. — [32] Baginsky, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 12, 434; Bd. 13, 252. — [32a] Mc Conkey, Jour. of hyg., **1905**. — [33] Bovet, ref. A. Kochs Jahrerber. f. Gärungsorganismen, **1891**, 239. — [33a] Würtz & Mosny, Semaine médicale, **1894**, 52. — [34] Harden, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, 314. — [35] Lübbert, Biolog. Spaltpilzuntersuchung; Der Staphylococc. pyogen. aureus, Würzburg **1886**. — [36] Feinberg, Ztschr. f. klin. Medizin, Bd. 33, 432. — [37] Kerry & Fränkel, Monatshefte f. Chemie, Bd. 11, 268; Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 204. — [38] Escherich, Die Darmbakt. des Säuglings, Stuttgart **1881**. — [39] Sommerfeld, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 22, 226. — [40] Oppenheim, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 6, 586, **1889**. — [40a] Proskauer & Voges, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd, 28, 28, **1898**. — [41] Schardinger, Monatshefte f. Chemie, Bd. 11, 545; Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Bd. 15, 48, **1894**. — [42] Gosio, Arch. f. Hyg., Bd. 21, 114; Bd. 22, 1. — [43] Kuprianow, ebd., Bd. 19, Nr. 3. — [44] Gossio & Biginelli, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 377. — [45] Blachstein, ref. A. Kochs Jahresber., **1892**, 80. — [46] Péré, Ann. de l'Inst. Pasteur, **1892**, 512. — [47] Günther & Thierfelder, Arch. f. Hyg., Bd. 25, 164; Hyg. Rundschau, **1900**, Nr. 16. — [48] Kozai, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, 337, **1899**. — [48a] Blumenthal, Virchows Arch., Bd. 146, 165. — [49] Gordan, Inaug.-Diss., Erlangen **1908**; ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 4, 247, **1898**. — [49a] Dunbar, „Leitfaden d. Abwässerreinigungsfrage", **1907**. — [50] Bienstock, a) Ztschr. f. klin. Med., Bd. 8; b) Arch. f. Hyg., Bd. 36, 335; c) ebd., Bd. 39, 390. — [51] Nencki & Sieber, Sitzungsber. d. Wiener Akademie, math.-phys. Kl., **1889**. — [51a] Tissier & Martelly, Ann. Inst. Pasteur, **1902**, 892. — [51b] Rettger, Stud. of the Rockefeller, Inst. for med. research., Vol. 7, Nr. 4, **1907**. — [52] Bovet, Ann. de micrograph., **1890**, Nr. 7. — [52a] T. Fischer, Ztschr. f. Hyg., Bd. 49, 329, **1905**. — [52b] Kitasato, ebd., Bd. 7, 519. — [53] Zaja, Arch. f. Hyg., Bd. 30. — [53a] Salus, Arch. f. Hyg., Bd. 51, **1904**. — [54] Emmerling, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 14, 1863, **1897**. — [55] Nencki, Ztschr. f. prakt. Chemie, Neue Folge, Bd. 17. — [56] K. Weber, Arb. d. Kaiserl. Ges.-Amts. Bd. 17, Nr. 1. — [57] Hirschler,

Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 302. — [58] WINTERNITZ, ebd., Bd. 16, 460. — [59] SCHMITZ, ebd., Bd. 14, 378; Bd. 15, 401. — [60] BLUMENTHAL, Virchows Arch., **1896**. — [61] ESCHERICH, Therapeut. Monatshefte, **1887**. — [62] PÖHL, Malys Jahresber. f. Tierchemie, **1887**, 277. — [63] BIERNACKI, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 49. — [64] ROVIGHI, Ztschr. f. phys. Chemie, Bd. 16, 43. — [65] E. KLEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, Nr. 8/9, **1899**. — [66] KUHN, Arch. f. Hyg., Bd. 13, 40. — [67] MALVOZ, Ann. d'hyg. publ. de méd. légale, **1899**, octobre/novembre. — [68] OTTOLENGHI, Riforma medica, **1895**, 222, 223; **1896**, 173; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 270, **1895**. — [69] IPSEN, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medizin, Bd. 10, 1. — [70] METSCHNIKOFF, Ann. Inst. Pasteur, **1908**, Nr. 12. — [71] KUNTZE, a) Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 24, Nr. 5—7, **1909**; b) ebd., Bd. 21, 24/25, **1908**. — [72] LUERSEN, ebd., Bd. 20, 234, **1908**. — [73] OHLY, Münch. med. Wochenschr., **1909**, 1790. — [74] SEWERIN, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd, 22, 3, **1909**. — [75] KLOTZ, Jahrb. f. Kinderheilk., III. F., Bd. 17, **1908**. — [76] BABES, „Saprämie und sept. Prozesse des Kindesalters", Leipzig, (Veit), **1888**. — [77] VEILLON & ZUBER, Arch. méd.-expér., **1898**. — [78] RIST, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 7.

J. Vermehrung, Wachstum und Sporenbildung der pathogenen Bakterien.

Nachdem diese Vorgänge nach ihrer morphologischen Seite hin schon im Kapitel B. ihre Besprechung gefunden haben, erübrigt an dieser Stelle noch die Kenntnis ihres biologischen Verhaltens (Intensität bezw. Geschwindigkeit, Abhängigkeit von äußeren Bedingungen etc.).

1. **Die Vermehrung** durch Zellteilung ist das einzige sichere Kriterium zur Entscheidung der Frage, ob ein gegebenes pathogenes Bakterium lebend ist oder nicht; fehlt die Vermehrung, so ist das Leben entweder *definitiv erloschen* oder *sistiert*; diese letztere Alternative ist dann dadurch zu entscheiden, daß man das betreffende Bakterium unter optimale Lebensbedingungen (Temperatur, Nährsubstrat, Sauerstoffzutritt) bringt und *längere Zeit* beobachtet; war das Leben nur sistiert, so muß dann, unter optimalen Verhältnissen, die Vermehrung wieder beginnen; jedoch ist besonders hervorzuheben, daß die Beobachtungszeit nicht zu kurz gewählt werden darf (bei gewöhnlichen Arten mindestens eine Woche — bei langsam wachsenden mehrere Wochen!), weil stark geschädigte Bakterien sich oft nur außerordentlich langsam erholen. Unter Umständen ist sogar der Tierversuch heranzuziehen. — Andererseits ist auch die *Intensität der Vermehrung der exakteste Wertmesser der Lebensenergie einer Kultur* unter gegebenen Verhältnissen; die Intensität sämtlicher übrigen Lebensäußerungen geht mit derjenigen der Vermehrung völlig parallel. Hierfür spricht zunächst der Augenschein, indem beim Optimum des Wachstums auch alle übrigen Funktionen (Beweglichkeit, Bildung von Stoffwechselprodukten usw.) in höchster Blüte stehen und nach den für das Wachstum gesteckten Grenzen hin gleichfalls abnehmen. Ferner existieren auch quantitative Belege; so konstatierte HESSE [1], daß die Energie des Gaswechsels je nach der Intensität der Vermehrung größer resp. kleiner wird; so zeigten GOTSCHLICH & WEIGANG [2], daß die Virulenzgröße einer Cholerakultur ausschließlich von der in ihr enthaltenen Anzahl lebender Individuen abhängt; so bewies SMIRNOW [5], daß Kulturen, die eine Abweichung ihrer Lebensäußerungen (speziell der Virulenz) zeigen, gleichzeitig eine Abnahme ihrer Vermehrungsenergie erkennen lassen; im gleichen

Sinne sprechen endlich auch noch die weiter unten anzuführenden Werte der Generationsdauer unter verschiedenen Bedingungen. Ausnahmen von diesem Parallelismus zwischen Vermehrungsenergie und Intensität aller übrigen Lebensäußerungen kommen nur dann zustande, wenn durch Variieren (vgl. S. 149 ff.) Rassen geschaffen werden, die nur in einer oder einzelnen Lebensäußerungen (besonders Pathogeneïtät) geschädigt worden sind, deren vegetatives Wachstum jedoch keine Abschwächung erfahren hat. — Einen brauchbaren quantitativen Ausdruck für die Vermehrungsenergie liefert die (leicht auszuführende) Bestimmung der Generationsdauer, d. h. derjenigen Zeit, die zwischen der Entstehung einer Bakterienzelle und ihrer vollendeten Teilung in zwei neue Individuen verstreicht. Dieselbe ist zuerst von Buchner, Longard & Riedlin[4] auf Grund folgender Ueberlegung bestimmt worden: Ist a die Zahl der Bakterien in der Aussaat, b die Zahl der Keime in der (nach einer bestimmten Zeit T gewonnenen) Ernte, n die Zahl der (während der gleichen Zeit T) aufeinander gefolgten Generationen, so ist, mit Berücksichtigung der Tatsache, daß die Vermehrung stets durch Zweiteilung erfolgt: $b = a \cdot 2^n$ und $n = \frac{\log b - \log a}{\log 2}$; die Generationsdauer ist dann $= \frac{T}{n}$.

Ueber Bakterienzählung vgl. Abschnitt „Methodik" in diesem Handbuch; hier sei nur erwähnt, daß zwei grundsätzlich verschiedene Prinzipien in Anwendung kommen können. Entweder wird die Zahl der aus einem bestimmten Bruchteil (Volumen- oder Gewichtseinheit) der Kultur bei Züchtung auf geeignetem Nährsubstrat hervorgegangenen Kolonien bestimmt und so die Zahl der in der Kultur enthaltenen lebenden Individuen erkannt, — unter der Voraussetzung nämlich, daß jede Kolonie aus einem einzigen Keime hervorgegangen ist, eine Annahme, die zwar im allgemeinen, aber doch nicht durchweg, zutreffend ist, indem eine Kolonie auch aus einem Bakterienhäufchen hervorgehen kann (Hehewerth[5]), was einen gewissen unvermeidlichen Fehler dieser Methode darstellt. Oder es wird die Zahl der Bakterienindividuen selbst im gefärbten Präparat bestimmt, eine Methode, die zwar den genannten Fehler vermeidet, dafür aber an dem weit größeren Uebelstand leidet, daß sie nur die Totalzahl der (lebenden + abgestorbenen) Individuen der Kultur angibt, ohne die geringste Möglichkeit zu bieten, beide Kategorien voneinander zu trennen. Oft ist vergleichende Anwendung beider Methoden von Nutzen. — Methoden nach dem ersteren Prinzip sind von R. Koch[5a], später von Ficker[6] und Gotschlich & Weigang[2], mit Zuhilfenahme der M. Neisserschen[7] mikroskopischen Plattenzählung, ausgearbeitet; Zählungsmethoden im gefärbten Präparat von Winterberg[7a], A. Klein[8] und Hehewerth[5]. Der gegenseitige Fehler zwischen Kontrollversuchen ist bei Plattenzählung etwa 15 Proz., bei Präparatzählung etwa 19 Proz.; die wesentlich höheren Fehler, die Hehewerth[5] der Plattenzählung bei Anwendung von Verdünnungen sowie bei Benutzung von Agarplatten zum Vorwurf macht, finden sich bei den oben genannten Autoren nicht und beruhen nur auf seiner unzweckmäßigen Versuchsanordnung (direktes Verteilen der Kulturmasse in Gelatine usw. anstatt in Flüssigkeiten, wobei natürlich eine sehr unregelmäßige Verteilung eintritt). Zelikow[8a] hat für relative Vergleichungen der Masse der Bakterienernte, zwecks

Bestimmung der Wachstumskurve, eine kolorimetrische Methode (beruhend auf der Fuchsinabsorption in Bakterienemulsion) angegeben.

Die Generationsdauer ist für den Choleravibrio bei Wachstum in Fleischwasserpeptonzuckerlösung bei 37° zwischen 19 und 40 Minuten gefunden (BUCHNER, LONGARD und RIEDLIN[4]); für den Typhusbacillus bei 37° in Bouillon zu 29 Minuten (M. MÜLLER[9]), 33½ Minuten (HEHEWERTH[5]); für den Colibacillus unter gleichen Bedingungen zu 23½ Minuten (HEHEWERTH). Dieser Autor fand ferner, daß bei 22° die Generationsdauer auf etwa das Vierfache verlängert wurde (sehr gut hiermit übereinstimmende Resultate bei BARBER[9a]); daß das gleiche stattfand in nährstoffärmerem Substrat, sowie bei erstmaliger Uebertragung auf einen der betreffenden Kultur noch ungewohnten Nährboden; desgleichen macht sich der ungünstige Einfluß über dem Optimum liegender Temperaturen in diesem Sinne geltend (M. MÜLLER[9]). Scheinbar hingegen, wenigstens zum großen Teil, ist die außerordentliche Verlängerung der Generationsdauer, welche beobachtet wird, wenn die Versuchszeit zu lange ausgedehnt wird; es sind dann eben in der Kulturmasse schon viele abgestorbene Individuen vorhanden (vgl. weiter unten), die das Zählungsresultat beeinträchtigen: außerdem nimmt allerdings auch die Vermehrungsenergie selbst ab, infolge der in der alternden Kultur auftretenden entwickelungshemmenden Einflüsse. Bemerkenswert ist ferner, daß nach Ueberimpfung auf neues Nährsubstrat (selbst wenn dasselbe den Mikroben durchaus angepaßt ist) stets eine gewisse Zeit (beim Typhusbacillus etwa 2 Stunden, MÜLLER[9], HEHEWERTH[5]) vergeht, innerhalb deren keine Vermehrung nachweisbar ist; nur wenn als Impfmaterial ganz junge Kulturen (2—3-stündige) verwendet werden, beginnt die Vermehrung fast sofort nach der Uebertragung; dieses Inkubationsstadium, während dessen wahrscheinlich viele der übertragenen Individuen zugrunde gehen und die übrigen sich erst erholen müssen, ist um so länger, je älter die als Impfmaterial verwendete Kultur war; als schädigende Momente bei der Uebertragung sind wahrscheinlich einerseits osmotische Differenzen wirksam, andererseits aber ergab sich (RAHN[10a]), daß eine vorübergehende Wachstumsverzögerung auch dann eintrat, wenn das aus einer in voller Entwickelung stehenden Kultur stammende, durch keimfreie Filtration gewonnene Filtrat als neuer Nährboden gewählt und mit dem Filterrückstand selbst reinfiziert wurde, — trotzdem bei dieser Versuchsanordnung doch jede Schädigung der überimpften Keime und insbesondere jede osmotische Differenz naturgemäß ausgeschlossen war; andererseits aber fehlte jene anfängliche Wachstumsverzögerung vollständig, wenn die Sterilisation des zur zweiten Kultur bestimmten Substrats nicht durch keimfreie Filtration, sondern durch schonendes Erhitzen oder Chloroform (oder Aether) bewirkt worden war. Da der einzige Unterschied zwischen den beiden solchergestalt behandelten Kultursubstraten nur darin bestehen kann, daß im ersten Fall durch das Filtrat die Bakterienleiber und gewisse Stoffwechselprodukte zurückgehalten wurden, während sie in dem chemisch vorbehandelten Substrat vorhanden sind, so müssen es offenbar von den Bakterien selbst gebildete nicht-filtrierbare Produkte sein, welche in späteren Entwickelungsstadien das Wachstum begünstigen, während am Anfang der Kultur, sogleich nach der Aussaat, dieser begünstigende Einfluß noch fehlt. (Beiläufig bemerkt, ist man neuer-

dings auch geneigt, für die Hefe bei der Gärung eine Begünstigung durch eigene Stoffwechselprodukte anzunehmen [„Bios-Hypothese“]). Ueber die Wirkungsweise dieser „begünstigenden“ Produkte der Bakterien des Stoffwechsels auf das Wachstum der eigenen Kultur ist nichts Sicheres bekannt; immerhin existieren Analoga aus der Chemie, daß eine Spaltung (z. B. des Salicins durch das Enzym „Emulsin“) durch das Vorhandensein einer gewissen Quantität des betreffenden Spaltungsproduktes (z. B. Saligenin und Glukose) beschleunigt wird. — Entfalten somit in der ersten Periode der Kultur gewisse Stoffwechselprodukte geradezu einen begünstigenden Einfluß auf das Bakterienwachstum, so treten andererseits mit zunehmendem Alter der Kultur schädigende Produkte in den Vordergrund; auch diese letzteren Produkte sind nicht filtrierbar, da sie durch Adsorption am Filtermaterial zurückgehalten werden (Rahn [10a]).

Aus der Schädigung der Keime beim Ueberimpfen erklärt sich die insbesondere beim Pestbacillus (Deutsche Pestkommission), sowie auch beim Meningococcus (Councilman, Mallory & Wright [10]) gemachte Erfahrung, daß die neu angelegten Kulturen oft nicht angehen, wenn das Kulturmaterial in zu geringer Menge übertragen worden war.

Quantitative Bestimmungen der Zahl der lebenden Individuen in einer ganzen Kultur, in verschiedenen Phasen derselben und in Abhängkeit von äußeren Bedingungen, sind zuerst von Gotschlich & Weigang [2] am Choleravibrio ausgeführt. Bei einer Aussaat von ca. 500—1000 Millionen Individuen ergab sich der Keimgehalt einer gleichmäßig bewachsenen Agarfläche (im schräg erstarrten Röhrchen) zu (in Millionen lebender Individuen):

nach	8 Stdn.	12 Stdn.	16 Stdn.	20 Stdn.	44 Stdn.	68 Stdn.	4 Tagen	5 Tagen
bei 37°:	35 300	48 100	36 900	28 100	3300	775	93	—
bei 22°:	—	—	—	29 600	71 400	45 300	20 300	14 200

Die „Wachstumskurve“ (die man erhält, wenn man die Zeiten als Abszissen, die Zahl der Individuen als Ordinaten aufträgt) ist also bei Zimmer- und Bruttemperatur gänzlich verschieden; bei 37° wird das Maximum sehr rasch (schon nach 12 Stunden) erreicht und beginnt hierauf ein zunächst außerordentlich rapides, dann immer langsamer werdendes Absterben; bei Zimmertemperatur findet ein sehr viel langsameres Ansteigen und Abfallen der Kurve statt, das Maximum liegt erst am Ende des zweiten Tages. Uebrigens beginnt der Absterbeprozeß bei 37° wahrscheinlich schon während der aufsteigenden Periode der Wachstumskurve und kommt nur deshalb nicht zur Erscheinung, weil er durch die äußerst rasche Vermehrung überkompensiert wird; andererseits geht wohl auch im absteigenden Ast der Wachstumskurve, nur verdeckt von der rapiden Keimabnahme, auch eine gewisse Vermehrung einher; die Wachstumskurve stellt die Differenz zwischen einer Vermehrungs- und einer Absterbekurve dar. Der Absterbeprozeß kommt sofort zum Stillstand, wenn die ausgewachsene Kultur bei niedriger Temperatur, d. h. im Zustand latenten Lebens, aufbewahrt wird. — Bei verschiedenen Bakterienarten verläuft der Absterbeprozeß in verschiedener Weise, so bei Coli viel langsamer als beim Choleravibrio (Hehewerth [5]).

Nach allem, was in früheren Abschnitten über das Verhalten der Bakterien zur Temperatur (S. 86), sowie über ihr Verhalten im Hungerzustand (S. 97) gesagt ist, erscheint dieses natürliche Absterben in der alternden Kultur durchaus verständlich; es ist in erster Linie die Folge der Erschöpfung des Nährbodens und kommt daher augenblicklich zum Stillstand, sobald die Zersetzungsprozesse im lebenden Plasma auf ein Minimum reduziert werden (bei niederer Temperatur); sehr bemerkenswert ist ferner, daß bei 22° die absolute Anzahl der Individuen viel größer ist als bei 37°; im ersteren Falle erfolgt die Dissimilation des lebenden Plasmas weniger energisch; der Bedarf ist daher geringer, und es kann mit der gleichen gegebenen Menge von Nährstoff eine größere Anzahl von Individuen, und diese eine viel längere Zeit hindurch ernährt werden. In Uebereinstimmung hiermit steht auch der Unterschied im Verhalten von Mitte und Rand einer Kultur; das Maximum der Entwickelung ist am Rande der Kultur bedeutend (bis über 24 Stunden) hinausgeschoben und fällt in eine Zeit, da in den mittleren Partien der Kolonie die Zerstörung bereits weit fortgeschritten ist; sobald aber auch in den Randpartien sämtliche Nährstoffe erschöpft sind, erfolgt der Absterbeprozeß ebenso rapid wie in der Mitte der Kolonie. Neben dem Hungerzustand ist dann noch die schädigende Wirkung der Stoffwechselprodukte zu nennen; letztere zeigt sich am einfachsten in dicht besäten Platten, wo die Kolonien, trotzdem noch Platz genug zwischen denselben frei bleibt, noch nie über eine gewisse, durch die diffundierenden Stoffwechselprodukte bestimmte Grenze hinauswachsen und nie die Größe erreichen, wie in dünn besäten Platten. Die Bedeutung dieser wachstumshemmenden Stoffe („Autotoxine"), wie sie zuerst von Eijkman[10b] beobachtet und dann insbesondere von Conradi & Kurpjuweit[11a], Rahn[10] und Faltin[11d] studiert worden sind, ist sehr überschätzt worden; vgl. die Kritiken seitens Eijkman[10c], Manteufel[11b], A. Klein[11c], Oebius[12a], Rolly[12b], Passini[12c], Remlinger & Nouri[13], aus denen hervorgeht, daß bei diesen bakterienfeindlichen Wirkungen in erster Linie die Erschöpfung des Nährbodens und demnächst nichtspezifische Stoffwechselprodukte, aber keine eigentlichen spezifischen „Autotoxine" in Betracht kommen.

Hier seien noch Fickers[6b] Beobachtungen über die Beziehung zwischen Größe und Keimgehalt einer Kolonie erwähnt; insbesondere erklärt sich leicht (durch das verschiedene Verhalten von Rand und Mitte), daß die Keimzahl in der Kubikeinheit schon stark abnimmt, während die absolute Zahl der die Kolonie zusammensetzenden Keime noch im Wachsen begriffen ist. Die Keimzahl gleichalteriger Kolonien zeigt sehr große Differenzen (bis 300 Proz.), hauptsächlich infolge der durch die verschiedene Lage der Kolonien bedingten Verschiedenheiten des Luftzutritts.

Die älteren Individuen einer Kultur zeigen, infolge der früher erwähnten Anpassung an die neuen Verhältnisse, eine bedeutende Resistenz gegenüber dem natürlichen Absterbeprozeß (keineswegs aber gegenüber anderen schädigenden Einwirkungen, z. B. Hitze, weshalb sie nicht als „Arthrosporen" gedeutet werden dürfen, Ficker[6a]); so erklärt es sich, daß auch bei nichtsporenbildenden Bakterien alte Kulturen sehr lange ihre Uebertragbarkeit behalten; so konstatierte Schultz[11] in Pestkulturen noch nach 4 Jahren lebende Individuen,

desgleichen Bolley[12] bei Typhuskulturen nach 4 Jahren, bei Bac. Friedländer noch nach fast 6 Jahren.

II. **Wachstum und Bildung von Kolonien** stellen eines der wichtigsten Artcharakteristika dar; die durch Zellteilung entstandenen neugebildeten Individuen lagern sich, besonders auf festem Nährboden, in bei den einzelnen Arten verschiedener, durchaus gesetzmäßiger Weise aneinander und bilden so schließlich makroskopisch (bezw. in ihrem Detail bei schwacher Vergrößerung) sichtbare Kolonien. Der biologische Mechanismus, welcher dieses gesetzmäßige und vielfach spezifische Zusammenwirken zahlloser Einzelwesen (deren jedes doch für sich durchaus selbständig ist) zu einem gemeinsamen Gebilde beherrscht, ist noch ganz unbekannt. Es hat nicht an (teilweise gänzlich kritiklosen und phantastischen) Versuchen gefehlt, die Bakterienkolonie als wirklichen vielzelligen Organismus oder wenigstens als Zellstaat zu betrachten: hierfür fehlt jedoch durchaus der Nachweis, daß den in verschiedenen Partien der Kolonie gelegenen Bakterien irgendwelche morphologische oder biologische Differenzierung zukäme; im Gegenteil erweisen sich die aus beliebigen Teilen der Kolonie abgeimpften Bakterien stets unter sich als ganz gleichartig; nur Serkowski[13] will nachgewiesen haben, daß die zentrale Partie der Kolonie (der „Kern") eine besondere bestimmende Rolle für die Struktur- und Ernährungsverhältnisse der Kolonie spiele. — Diejenigen Faktoren, die bei der Bildung der Kolonien mitwirken, sind hauptsächlich die folgenden: Die morphologische Anordnung der Einzelindividuen (in Ketten, Fäden usw.) bewirkt eine entsprechende Struktur der Kolonie, besonders am Rande (Streptokokken, Milzbrand); durch Ausschwärmen eigenbeweglicher Fäden entstehen die so merkwürdigen „versprengten" Kolonien, die besonders bei Proteusarten massenhaft um eine größere geschart sind. Sekundäre Kolonien (Germano & Maurea[15a], Eisenberg[15b]) bilden sich ferner bei manchen Arten in Form von Granulationen auf primären oberflächlichen Kolonien. Ferner wirken die spezifische Wachstumsenergie, die mehr oder minder starke Bildung schleimiger oder fadenziehender Intercellularsubstanz, die Bildung von Farbstoffen und peptonisierenden Fermenten mit, um der Kolonie ihr Gepräge zu geben. Bei abnormer Konzentration des Nährbodens entstehen oft ganz abweichende Kolonieformen; besondere Bedeutung hatte seinerzeit die schon von Rosenthal[14] und Klie[15] und von Piorkowski[16] zu einer für die praktische Typhusdiagnose verwertbaren Methode benutzte Eigenheit des Typhusbacillus gefunden, in dünner Gelatine (2.5—3 Proz.) in Form aufgelockerter Kolonien mit spiralförmigen peripheren Fortsätzen zu wachsen. Eine sehr wichtige Rolle spielt endlich der Sauerstoffzutritt, der, im Verein mit den Verschiedenheiten des Wachstumswiderstandes, bei vielen Arten (Typhus, Coli usw.) die Entstehung zweier scheinbar grundverschiedener Formen, der oberflächlichen und der tiefen Kolonien, bedingt. — Betreffs des Einflusses der physikalischen Beschaffenheit des Nährbodens auf die Form der Kolonien vgl. bei Hutchinson[14a] und Jacobson[14b]. — Auf eigenartige geometrisch regelmäßige Struktur der Kolonien auf festen Nährboden (im Schnittpräparat) weisen Saul[17] und Axelrad[17a] hin. — Sonderbar ist das von vielen Autoren konstatierte Verhalten des Pestbacillus, in dessen Kulturen völlig regellos kleine tröpfchenartige und größere kompakte

Kolonien zur Entwickelung gelangen; impft man von einem dieser beiden Typen ab, so entstehen wieder kleine und große Kolonien (KOLLE). Möglicherweise hängt diese wie auch manche andere Unregelmäßigkeit in den Kolonieformen damit zusammen, daß die Kolonien nicht immer aus einem einzelnen Keime, sondern aus einem Bakterienhäufchen entstehen.

III. **Sporenbildung und Sporenkeimung.** Die Bildung echter endogener Sporen ist, wie früher gezeigt wurde, ein wohlcharakterisierter Vorgang sui generis, der nur bei bestimmten Arten vorkommt und bei diesen allerdings auch einer gewissen Variabilität unterworfen ist; der aber bei anderen Arten bisher durch keinerlei Mittel künstlich hervorgerufen werden kann. Nach ihrer biologischen Bedeutung ist die Bakterienspore sowohl als Dauerform wie als Fruchtbildung aufzufassen (GÄRTNER[33]). Die Lebensdauer der Sporen bemißt sich jedenfalls nach Jahrzehnten (SZÉKELY[34]); immerhin fand CAO[35] Rauschbrandsporen schon nach weniger als 10 Jahren abgestorben. Die an älteren Individuen nicht sporenbildender Arten beobachteten Anpassungsvorgänge, die das Individuum zu einer längeren Lebensdauer unter ungünstigen Verhältnissen (vgl. oben S. 98) befähigen, sowie die plasmolytischen Vorgänge (FISCHER[17a]) haben der mit Sporenbildung manches Gemeinsame, insbesondere die Konzentration der Leibessubstanz der Bakterienzelle und mögen eventuell als biologische Aequivalente der Sporenbildung betrachtet werden; vom morphologischen Standpunkt aus sind jedenfalls beide Vorgänge ganz streng geschieden, und die morphologischen Merkmale (insbesondere die sichere Beobachtung der Auskeimung) sind auch das zuverlässigste Kriterium zur Entscheidung der Frage, ob ein gegebenes Gebilde eine echte Spore ist oder nicht; die Resistenzfähigkeit gegen Hitze kommt erst in zweiter Linie in Betracht, nachdem neuerdings festgestellt ist, daß sie sehr großen Schwankungen unterliegen kann; so sah DANNAPPEL[18] nur bei 70 Proz. seiner Milzbrandkulturen eine Widerstandsfähigkeit der Sporen gegen die eine Minute dauernde Einwirkung strömenden Dampfes von 100°; in manchen Kulturen ertrugen die Sporen nur eine 5—15 Sekunden dauernde Einwirkung des Dampfes. Nach ZIROLIA[38] ist die Widerstandsfähigkeit der Sporen unabhängig von den Bedingungen, unter welchen sie gebildet worden waren. — Innerhalb einer und derselben Kultur zeigen die verschiedenen Sporen ganz enorme individuelle Differenzen ihrer Resistenz (vgl. Kapitel „Desinfektion").

Unter den Bedingungen, die bei sporenbildenden Arten das Zustandekommen der Sporulation bewirken, spielt die eintretende Erschöpfung des Nährbodens die größte Rolle (BUCHNER[19]). Bei regelmäßiger, sehr frühzeitiger Erneuerung des Nährsubstrats kann man zahlreiche Generationen rein vegetativer Natur erhalten, ohne daß jemals Sporenbildung einträte; hiermit hängt es wahrscheinlich auch zusammen, daß der Milzbrandbacillus im infizierten Organismus, der einen für ihn absolut adäquaten Nährboden darstellt, nie Sporen bildet (KOCH[20]). Hierher gehört auch die Beobachtung RŮŽIČKAS[32], der den Milzbrandbacillus bei Züchtung auf Glyzerinagar, eben infolge der reichlichen einseitigen Ernährung, statt Sporen sogenannte „Sporoidkörper" bilden sah, welche, obwohl mikrochemisch den Sporen sehr ähnlich, doch nicht deren Wider-

standsfähigkeit besaßen: die ganze Erscheinung ist als „Depressionszustand", in Analogie zu ähnlichen Prozessen bei Protozoen, aufzufassen. Bei Anaëroben hingegen wirkt Zusatz von Glyzerin und Zucker (als Gärmaterial) befördernd auf die Sporenbildung (Selter [37]). Gärtner [33] stellte (beim Milzbrandbacillus) fest, daß der Einfluß vermehrter Kohlenstoffernährung auf die Sporenbildung ganz verschieden war je nach der gebotenen Stickstoffernährung; bei reichlicher N-Ernährung günstig, bei ungenügenden N-Quellen hemmend. Die Sporenbildung kommt in der Kultur erst dann zustande, wenn die Akme der Entwicklung überschritten ist (Behring [21]); daher erfolgt ihr Eintritt um so früher, je höher die Wachstumstemperatur war; z. B. beim Milzbrandbacillus (Koch [22]) bei 16 ° erst nach 7 Tagen spärliche Sporen, bei 21 ° nach 72 Stunden, bei 25 ° nach 35—40 Stunden, bei 30—37 ° etwa nach 24 Stunden; gegenüber diesen durch mikroskopische Beobachtung gewonnenen Werten stellte neuerdings Weil [32a] durch Kultur fest, daß vereinzelte Sporen schon vor den genannten Terminen, und bis hinab zu 12 °, gebildet werden. Besonders rasch und massenhaft erfolgt die Sporenbildung, wenn die vegetativen Formen mitten aus günstigen Ernährungsbedingungen heraus in Hungerzustand versetzt werden, z. B. durch Uebertragung in Wasser oder Salzlösungen (Buchner [19], Schreiber [24]); ferner erfolgt dieselbe, der vorzeitigen Erschöpfung des Substrats wegen, rascher auf nährstoffärmerem Kulturboden (Stephanidis [25]) und im Filtrat alter Kulturen (Matzuschita [36]). In allen diesen Fällen ist es der eintretende Nährstoffmangel, nicht etwa eine von vornherein kümmerliche Ernährung, welche die Sporenbildung begünstigt; vielmehr ist die Sporenbildung um so reichlicher, je besser vorher die Ernährung war; unter von vornherein ungünstigen Bedingungen wird die Sporenbildung sehr in Frage gestellt und bleibt eventuell ganz aus (Schreiber). Hiermit wird auch der scheinbare Widerspruch behoben, in dem die Versuche Lehmanns [26] und Osbornes [27] gegen die soeben dargelegte Theorie Buchners stehen, indem beide Autoren fanden, daß die absolute Zahl der Sporen und auch ihr Verhältnis zur Anzahl der vegetativen Keime um so größer ist, je besser der Nährboden war. — Neben den Verhältnissen der Ernährung und Temperatur spielt ferner der Sauerstoffzutritt eine wichtige Rolle; bei Sauerstoffabschluß kommt bei aëroben Arten die Sporenbildung und Sporenkeimung entweder überhaupt nicht (Slupnik [27a], Jacobitz [28]) oder nur auf besonderem Substrat (beim Milzbrandbacillus auf Schafblutserum, pflanzlichen Nährböden, Weil [23a], Klett [28a]) zustande. Auch bei Anaëroben wirkt der Sauerstoffzutritt (als Reiz) befördernd auf die Sporenbildung (Matzuschita [36]). Auch der Feuchtigkeitsgehalt spielt für die Sporenbildung eine wichtige Rolle; unterhalb eines gewissen Minimums wird dieselbe gehemmt (v. Esmarch [39]). Gegen Säure sind Anaëroben viel empfindlicher als gegen Alkalien; schon bei 0,15—0,25 Proz. NCl sistiert die Sporulation, während bis 15 Proz. Na_2Co_3 vertragen werden (Matzuschita).

Die Auskeimung der Sporen erfolgt, wenn dieselbe unter die für die betreffende Art günstigen Lebensbedingungen gebracht werden, doch sah Fischoeder [31] Milzbrandsporen auch in Leitungswasser auskeimen: die zur Auskeimung erforderliche Zeit ist mehrfach bestimmt worden (für den Milzbrandbacillus von Koch [20], Prazmowski [29], Grethe [30], Weil [23b]); nach den sehr eingehenden Versuchen des

letzteren Autors erfolgt beim Milzbrandbacillus die Auskeimung der Mehrzahl der Sporen zwischen 30 und 37° nach 8 Stunden; bei 24° nach 16 Stunden, bei 18° nach 70 Stunden, bei 12° nicht mehr regelmäßig, aber ausnahmsweise bis hinab zu 7°. Vor und nachher aber findet gleichfalls Sporenauskeimung statt, die sich noch bis weit in die Zeit hinein erstreckt, wo die aus den alten Sporen gekeimten Bacillen schon wieder aufs neue Sporen gebildet haben (bei 30—37° nach 22 Stunden, bei 24° nach 48 Stunden, bei 18° nach 96 Stunden usw.); es tritt fast nie ein Zeitpunkt ein, an dem nur vegetative Formen und nicht auch Sporen (seien es alte noch nicht ausgekeimte oder schon wieder neugebildete) vorhanden wären: daher die Unzuverlässigkeit der „fraktionierten Sterilisation".

Literatur.

I. Vermehrung. [1] HESSE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, 17 u. 184. — [2] GOTSCHLICH & WEIGANG, ebd., Bd. 20, 376, **1895**. — [3] SMIRNOW, ebd., Bd. 4, 248. — [4] BUCHNER, LONGARD & RIEDLIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, 1, **1887**. — [5] HEHEWERTH, Arch. f. Hyg., Bd. 39, 321. — [2a] R. KOCH, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 1, 27, 36, **1881**. — [6] FICKER, a) Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, **1898**; b) Inaug.-Diss., Leipzig **1895**. — [7] M. NEISSER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, **1895**. — [7a] WINTERBERG, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 75, **1898**. — [8] A. KLEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 376, **1899**. — [8a] ZELIKOW, ebd., Orig., Bd. 42, 570, **1906**. — [9] M. MÜLLER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 245, **1895**. — [9a] BARBER, Journ. inf. dis., Vol. 5, Nr. 4, **1908**. — [10] COUNCILMAN, MALLORY & WRIGHT, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 72. — [10a] RAHN, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 16, Nr. 14—16 u. 20—21, **1906**. — [10b] EIJKMAN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 34, **1903**. — [10c] Ders., ebd., Bd. 41, **1906**. — [11] SCHULTZ, ebd., Bd. 29, 169, **1901**. — [11a] CONRADI & KURPJUWEIT, München. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 37. — [11b] MANTEUFEL, Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 11. — [11c] A. KLEIN, Arch. f. Hyg., Bd. 45. — [11d] FALTIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 46, **1908**. — [12] BOLLEY, ebd., II. Abt., Bd. 6, 33, **1900**. — [12a] OEBIUS, Med. Klin., **1906**, Nr. 23. — [12b] ROLLY, Dtsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 43. — [12c] PASSINI, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 21. — [13] REMLINGER & NOURI, Compt. rend. soc. biol., 24. X. **1909**. —

II. Wachstum und Kolonien. [13a] SERKOWSKY, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 784. — [14] ROSENTHAL, Dtsches Arch. f. klin. Med., Bd. 55. — [14a] HUTCHINSON, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 17, Nr. 5—21, **1907**. — [14b] JACOBSON, ebd., Nr. 1 bis 3. — [15] KLIE, ebd., I. Abt., Bd. 20, 49, **1896**. — [15a] GERMANO & MAUREA, Zieglers Beitr., Bd. 12, 520, **1892**. — [15b] EISENBERG, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 40, Nr. 2. — [16] PIORKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, 145. — [17] SAUL, Hyg. Rundsch., **1900**, 575; Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 50 und München. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 10.

III. Sporenbildung und Sporenkeimung. [17a] A. FISCHER, Berichte d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wiss., math.-phys. Kl., Leipzig **1891**. — [18] DANNAPPEL, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, 841, **1900**. — [19] BUCHNER, ebd., I. Abt., Bd. 8, 1, **1890**; Sitzungsber. der Kgl. Bayr. Akad. d. Wiss., math.-phys. Kl., **1880**, — [20] KOCH, Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen, II, **1877**. — [21] BEHRING, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 6, 126; Bd. 7, 171. — [22] KOCH, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 1, 65. — [23] WEIL, a) Arch. f. Hyg., Bd. 35, 355; b) ebd., Bd. 39, 205; c) Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, 451, **1901** (Polemik gegen KLETT [28a]). — [24] SCHREIBER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, **1896**. — [25] STEPHANIDIS, Arch. f. Hyg., Bd. 35, 1. — [26] LEHMANN, Würzb. med.-physikal. Gesellsch., 8. Febr. **1890**. — [27] OSBORNE, Arch. f. Hyg., Bd. 9, 51. — [27a] SLUPNIK, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 316, **1901**. — [28] JACOBITZ, ebd., Bd. 30, 232, **1901**. — [28a] KLETT, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35, **1900**. — [29] PRAZMOWSKI, Biol. Centralbl., **1888**, Nr. 10. — [30] GRETHE, Fortschr. d. Med., **1896**. — [31] FISCHOEDER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 51, 340, **1909** (Lit.). — [32] RUZICKA, Arch. f. Protistenk., Bd. 10, **1907**. — [33] GÄRTNER, Festschr. f. R. KOCH, Jena (G. Fischer) **1903**, 661. — [34] SZÉKELY, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 359, **1903**. — [35] CAO, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 37, Nr. 18/20, **1907**. — [36] MATZUSCHITA, Arch. f. Hyg., Bd. 43. — [37] SELTER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 37, 186, **1904**. — [38] ZIROLIA, Riv. d'igien., **1902**, Nr. 14. — [39] v. ESMARCH, Festschr. f. R. KOCH, **1903**, 239.

K. Antagonismus und Symbiose in Mischkulturen.

Die Kenntnis der wechselseitigen Beziehungen pathogener Bakterien untereinander, sowie zwischen Krankheitserregern und Saprophyten, bei gleichzeitigem oder sukzessivem Wachstum auf demselben Substrat, ist deshalb von großem Wert, weil diese Verhältnisse in der Natur offenbar eine große Rolle spielen, insbesondere mit bezug auf die Fragen der Haltbarkeit und Fortpflanzungsfähigkeit der pathogenen Bakterien auf leblosem Substrat. Ueber „Mischinfektion" des lebenden Organismus wird an anderer Stelle dieses Handbuchs verhandelt.

Die Versuchsanordnung kann sich hierbei in verschiedener Weise gestalten; entweder sind die lebenden Individuen der beiden Kulturen unmittelbar vermischt (indem in die gleiche Kulturflüssigkeit simultan oder sukzessiv verschiedene Arten eingeimpft werden); oder es wird nur der Einfluß der durch ein Bakterium im Nährsubstrat geschaffenen Aenderungen (Erschöpfung der Nährstoffe, lösliche Produkte usw.) auf eine andere Species untersucht, sei es, daß man das sterile Kulturfiltrat der ersten Art als Substrat für die neuanzulegende Kultur benutzt, sei es, daß man auf dem gleichen Substrat nahe beieinander gelegene, aber doch räumlich getrennte Kulturen beider Arten anlegt (parallele Impfstriche auf Agarplatte).

Meist bemerkt man eine antagonistische Wirkung, wie es ja auch nicht zu verwundern ist, nachdem wir im vorigen Abschnitt einen solchen entwickelungshemmenden Einfluß der Stoffwechselprodukte der eigenen Kultur konstatiert haben. Die ersten Beobachtungen dieser Art wurden von Babes [1] veröffentlicht. Bei gleichzeitiger Einimpfung zweier Arten überwiegt diejenige, für welche die vorhandenen Bedingungen (Temperatur, Nährstoffe, Konzentration und Reaktion des Substrats, Verhalten des Luftzutritts usw.) am meisten angepaßt sind; so gelangen auf stark alkalischer Gelatine bei Züchtung aus Choleradejekten vorzugsweise die Choleravibrionen zur Entwickelung, — so auf Löfflerschem Blutserum fast ausschließlich die Diphtheriebacillen, während andere Arten sehr zurücktreten; so werden andererseits bei Züchtungsversuchen aus Typhusstuhl auf den gewöhnlichen Nährmedien die Typhusbacillen ganz und gar von den übrigen Bakterien überwuchert und zurückgedrängt. Besonders empfindlich gegen antagonistische Wirkungen anderer Bakterien ist der Pestbacillus, wahrscheinlich wegen seines langsamen Wachstums; Bitter [1a] zeigte, daß, zumal in Konkurrenz mit Streptokokken, der Pestbacillus regelmäßig unterliegt und gar nicht zur Entwickelung kommt, selbst wenn er im Aussaatmaterial in 100-fach größerer Menge vorhanden war als die begleitenden Bakterien.

Von anderen Beispielen sei angeführt: Milzbrandbacillen und Staphylococcus wachsen nur kümmerlich in sterilisierten Cholerakulturen; Milzbrandbacillen wirken dagegen nicht antagonistisch auf benachbarte Kolonien des Bac. Friedländer; Staphylococcus pyogenes aureus hemmt den Milzbrandbacillus, nicht dagegen den Pyocyaneus und Bac. Friedländer (Cornil & Babes [2]); der Typhusbacillus ist Antagonist des Milzbrandbacillus (Pavone [3]); der Gonococcus wird völlig gehemmt durch den Bac. pyocyaneus (und sogar schon durch dessen lösliche Stoffwechsel-

produkte) (SCHÄFFER[4]), während er durch das gleichzeitige Wachstum von Eiterkokken nicht beeinflußt wird usw. Das Wachstum des Tuberkelbacillus wird durch Streptokokken gehemmt (BONHOFF[4a]), der Cholerabacillus war durch die Vibrionen von FINKLER und DENEKE, nicht aber durch den Vibrio Metschnikoff gehemmt (FERLITO[5]). GARRÉ[5a] unterscheidet „einseitigen“ und „gegenseitigen“ Antagonismus. Von negativen Befunden ist besonders bemerkenswert, daß Typhus- und Colibacillen auf der Kartoffel sich ungestört und üppig nebeneinander entwickeln können (PFUHL[6]); ferner daß Cholerabacillen durch Wasserbakterien, selbst wenn letztere in großer Ueberzahl, nicht beeinträchtigt werden (REHSTEINER[6a]). Das gegenseitige Verhältnis vom Choleravibrio und Colibacillen wird von verschiedenen Autoren verschieden angegeben; GABRITSCHEWSKY und MALJUTIN[6b] sowie SCHILL[6c] konstatierten Antagonismus, was jedoch CACACE[7] und KEMPNER[7a] nicht bestätigen konnten. Neben dem „Antagonismus des Wachstums“ könnte man als „Antagonismus der Funktion“ diejenigen Fälle beschreiben, wo zwei Arten sich zwar ungestört nebeneinander entwickeln und üppig gedeihen, wo aber gewisse Stoffwechselprodukte nicht zur Erscheinung kommen, — sei es, daß dieselben sogleich nach ihrer Bildung von der begleitenden Art verzehrt werden, sei es, daß infolge der veränderten Bedingungen des Substrats schon ihre Bildung unterbleibt. Hierher gehört z. B. die antagonistische Wirkung der Coli- und Aërogenesarten gegenüber der Eiweißfäulnis (vgl. oben S. 134), ferner die Hemmung der Farbstoffbildung des Pyocyaneus in Symbiose mit Eiterkokken (SCHIMMELBUSCH & MÜHSAM[7b], KRUSE[8]), die Virulenzschwächung des Milzbrandbacillus bei Züchtung in sterilisierter Cholerakultur (ZAGARI[9]). — Therapeutische Verwendung hat in neuester Zeit vielfach die zuerst von LANDAU[10] konstatierte antagonistische (bezw. heilende) Wirkung der Bierhefe auf Eiterkokken, Gonokokken, bei Fluor albus usw. gefunden (LASSAR[11], MURER[12], SIMPSON[13], MARIE[14], SCOTT[15], ALBERT[16]), über die aus Hefe hergestellten Dauerpräparate (Zymin u. a.) und ihre therapeutische Verwendung (bei Furunkulose, Fluor albus usw.) vgl. bei KRUSE[15a], ALBERT[16], FRÄNKEL[16a].

Die antagonistische Wirkung kann sehr verschiedene Gründe haben. Zunächst handelt es sich oft gewiß nur um eine Erschöpfung des Nährbodens durch die rascher wachsende, bezw. durch die zuerst eingesäte Kultur. Daneben spielen aber sicher auch die Stoffwechselprodukte eine Rolle; sonst müßte sich ja der erschöpfte Nährboden durch nachträglichen Zusatz von Nährstoff wieder restituieren lassen, was nach KAPPES[17] nicht gelingt; ferner zeigt sich die Entwickelungshemmung auch im Umkreis der Kolonie und in der Tiefe des Nährbodens (FICKER[18], KAPPES[17]).

Diese Stoffwechselprodukte können nun wieder sehr verschiedener Natur sein; oft handelt es sich nur um schädliche Aenderungen der Reaktion des Nährsubstrats, die dann durch Neutralisation leicht rückgängig gemacht werden können (SIROTININ[19], BITTER[20]); doch trifft dies keineswegs immer zu (LÜBBERT[21], OLITZKY[22], BITTER[20], MÜHSAM & SCHIMMELBUSCH[7b]). In anderen Fällen läßt sich der schädigende Einfluß durch Kochen des Substrats rückgängig machen, sei es, daß hierdurch flüchtige Stoffwechselprodukte entfernt werden (PERDRIX[23], Ammoniak in Milzbrandkulturen), sei es, daß bakterienfeindliche Produkte labiler Natur zerstört werden; solche Produkte sind es z. B., die in rohem Flußwasser den Saprophyten das Ueber-

gewicht über Typhusbacillen verschaffen, während in gekochtem und dann gleichzeitig mit Typhusbacillen und Saprophyten geimpftem Flußwasser die Typhusbacillen sich viel länger lebend erhalten (P. Frankland [24]). In manchen Fällen scheint endlich direkt eine Auflösung der Bakterien der einen Art durch spezifische Stoffwechselprodukte der anderen Art (Pyocyanase) stattzufinden (Emmerich & Loew [25]); auch durch Prodigiosus werden Milzbrandbacillen in vitro zur Quellung und Auflösung gebracht (Bertarelli [25a]).

Seltener sind Fälle gegenseitiger Begünstigung. Zunächst durch die eigenen Stoffwechselprodukte, wie eine solche von Buchner [26] für den Choleravibrio (der ein besonders üppiges und elektives Wachstum in einer sterilisierten Nährlösung zeigt, die schon als Choleranährboden gedient hat), sowie für den Tuberkelbacillus von Carnot [27] (besonders günstiges Wachstum auf tuberkulinhaltigen Nährböden) gemeldet wird. Von Fällen mutualistischer Begünstigung durch Produkte einer anderen Species seien erwähnt: Turrós [28] Beobachtungen eines besonders üppigen Wachstums von Streptokokken in lebenden Cholera-, Milzbrand- und Pyocyaneuskulturen, die von Korczynski [28a] festgestellte Wachstumsförderung von Eiterkokken in Filtraten von Tuberkelbacillenkulturen, Sanarellis [29] Beobachtung über Association seines Bac. icterodes mit Schimmelpilzrasen, die von Altasoff [38] berichtete Begünstigung des Typhysbacillus durch Rosahefe, Hilberts [29a] Konstatierung einer gesteigerten Alkaleszenz und Giftproduktion in Diphtheriekulturen in Symbiose mit Streptokokken, Grassbergers [30], Ghon & Preyss' [32] und Luerssens [33] Feststellungen über den auffallend begünstigenden Einfluß, den Staphylococcus pyogenes aureus auf benachbarte Kolonien von Influenzabacillen ausübt, wodurch die letzteren zu ungewöhnlichen Dimensionen auswachsen („Riesenkolonien“) und (ganz im Gegensatz zu ihrer sonstigen Empfindlichkeit) sich sehr tolerant gegen bedeutende Reaktionsänderungen des Substrats zeigen, ja sogar auf hämoglobinfreiem Nährboden, auf dem in Reinkulturagar kein Wachstum möglich gewesen wäre, in Symbiose trefflich gedeihen. Dieser begünstigende Einfluß kommt wahrscheinlich so zustande, daß die im Substrat enthaltenen Nährstoffe durch die Staphylokoken in einer Weise verändert werden, daß sie für die Influenzabacillen leichter assimilierbar werden. Cantani [31] und Luerssen [33] konnten ähnliche begünstigende Wirkungen auch mit abgetöteten Bakterienleibern hervorbringen; die „begünstigende Substanz“ ist nicht hitzebeständig. M. Neisser [35] bezeichnet treffend die begünstigende Art als „Amme“ der mit ihr in Symbiose wachsenden Art; die Symbiose ist oft eine so enge, daß die Kultur äußerlich durchaus als Reinkultur imponiert und in jeder einzelnen Kolonie beide Species eng vereint wachsen; eine wichtige Lehre, wie vorsichtig man in der Beurteilung einer Kolonie als „Reinkultur“ sein muß. M. Neisser weist ferner auf die Möglichkeit hin, daß auch submikroskopische Erreger in Symbiose mit sichtbaren Bakterien auftreten können; dafür würden manche besondere Merkmale sprechen, die gelegentlich an Staphylokokken aus Vaccine etc. gemacht worden sind. Auch sei noch an die Symbiose zwischen aëroben und anaëroben Arten in der Natur erinnert, wobei die ersteren durch Verzehrung des vorhandenen Sauerstoffes den Anaëroben erst die erforderlichen Lebensbedingungen bereiten (vgl. oben S. 95).

Literatur über Antagonismus und Symbiose.

[1] BABES, Journ. des connaissances médic., 1885 u. 1886. — [1a] BITTER, Report of the Commission sent at Bombay by the Egyptian Government to study plague, Cairo 1897. — [2] CORNIL & BABES, Les bact., T. 1, 1887. — [3] PAVONE, Giornale internaz. d. scienz. med., 1887. — [4] SCHÄFFER, Fortschr. d. Med., 1896, Nr. 5. — [4a] BONHOFF, Hyg. Rundsch., 1896, 97. — [5] FERLITO, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 559. — [5a] GARRÉ, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, Bd. 17. — [6] PFUHL, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 49, 1899. — [6a] REHSTEINER, Arch. f. Hyg., Bd. 18, 395. — [6b] GABRITSCHEWSKY, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 380, 1893. — [6c] SCHILL, ebd., 750. — [7] CACACE, Rif. med., 1893, 196. — [7a] KEMPNER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 32, 1895. — [7b] SCHIMMELBUSCH & MÜHSAM, Arch. f. klin. Chir., Bd. 46. — [8] KRAUSE, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 771, 1900. — [9] ZAGARI, cf. [3]. — [10] LANDAU, Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 11. — [11] LASSAR, Semaine méd., 1899, 56. — [12] MURER, ebd., 1899, 368. — [13] SIMPSON, Lancet, Vol. 1, 619, 1900. — [14] MARIE, ebd., Vol. 1, 1684, 1900. — [15] SCOTT, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 420, 1900. — [15a] KRAUSE, Therap. d. Gegenwart, März 1904. — [16] ALBERT, Centralbl. f. Gynäk., 1901, Nr. 17. — [16a] FRÄNKEL, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 1. — [17] KAPPES, Inaug.-Diss., Leipzig 1890. — [18] FICKER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 1898. — [19] SIROTININ, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 262. — [20] BITTER, Habilit.-Schrift, Breslau 1891. — [21] LÜBBERT, Biolog. Spaltpilzuntersuchung, Würzburg 1886. — [22] OLITZKY, Inaug.-Diss., Bern 1891. — [23] PERDRIX, Ann. Pasteur, 1888, 354. — [24] P. FRANKLAND, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 19, 393, 1895. — [25] EMMERICH & LOEW, ebd., Bd. 31, 1, 1899. — [25a] BERTARELLI, ebd., Bd. 34, Nr. 4, 1903. — [26] BUCHNER, Münch. ärztl. Intelligenzbl., 1885, Nr. 50. — [27] CARNOT, C. r. société biol., 1898, 765. — [28] TURRÓ, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 868, 1895. — [28a] KORCZYNSKI, Wien. klin. Wochensch., 1905, 2. — [29] SANARELLI, Ann. Pasteur, 1897. — [29a] HILBERT, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 157, 1895. — [30] GRASSBERGER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 25, 453, 1897. — [31] CANTANI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 743, 1900. — [32] GHON & PREYSS', ref. ebd., Bd. 32, 90, 1902. — [33] LUERSSEN, ebd., Orig., Bd. 35, No. 4, 1904. — Inaug.-Diss., Königsberg 1903. — [34] ALTASOFF, Ann. Inst. Pasteur, 1904. — [35] M. NEISSER, Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 26 (Lit.).

L. Variabilität der pathogenen Bakterien.

Sämtliche Erscheinungen der Variabilität der pathogenen Bakterien lassen sich, ganz wie bei höheren Lebewesen, auf zwei Grundtatsachen zurückführen*):

1) Die Individuen der gleichen Species, und selbst die Abkömmlinge eines und desselben Keimes sind untereinander nicht absolut gleichartig, sondern zeigen individuelle Differenzen. Beweise dafür liefert die aufmerksame Betrachtung jedes Bakterienpräparats und jeder Plattenkultur; vgl. übrigens weiter unten bei der speziellen Besprechung der einzelnen Phänomene der Variabilität.

2) Ein und dasselbe Bakterien-Individuum zeigt innerhalb verschiedener Versuchsbedingungen eine bestimmte Variation seiner Erscheinungsweise und seiner Funktionen. Beweise hierfür liefern sämtliche vorangegangenen Kapitel; um nur einige recht eklatante Beispiele herauszugreifen, so sei hier nochmals daran erinnert, daß die Bakterien sich in ihrer chemischen Zusammensetzung der Beschaffenheit des Substrats anpassen, daß die Farbstoffproduktion nur bei Gegenwart bestimmter mineralischer Nährstoffe und bei gewissen Temperaturen stattfindet usw. Analoge Erscheinungen

---

*) Das Verdienst, zuerst wissenschaftliche Gesichtspunkte in systematischer Weise auf das Studium der Variabilität der Bakterien angewandt zu haben, gebührt KRUSE[1].

finden sich übrigens auch regelmäßig bei den höheren Lebewesen; so sei aus der menschlichen Physiologie erinnert, daß z. B. der Organismus sich mit sehr verschiedenen Mengen von Nährstoffen ins Stickstoffgleichgewicht zu setzen vermag, — daß Drüsenzellen in der Ruhe und Sekretion ein vollständig verschiedenes morphologisches Verhalten aufweisen, — daß Leberzellen je nach der Art der Ernährung einen ganz verchiedenen Gehalt an Glykogen haben usw. —

Solange die Variationsbreite sowie die funktionelle Abhängigkeit der Lebensäußerungen von den Lebensbedingungen konstant bleiben, so lange erscheint es überhaupt nicht berechtigt, ein differentes Verhalten des gleichen Mikroben unter verschiedenen Bedingungen als Ausdruck einer Variabilität zu betrachten; die konstante Variationsbreite der Lebensäußerungen gehört eben selbst mit zum Charakteristikum der betreffenden Art. So ist es keineswegs ein Variieren, sondern nur das gesetzmäßige Verhalten des Prodigiosus, wenn er bei 37 ^{0} seinen roten Farbstoff nicht bildet; im Gegenteil müssen wir eine Prodigiosuskultur, die auch bei 37 ^{0} rot wüchse, als Abart vom normalen Typus betrachten.

Diese beiden Grundtatsachen stehen nun in gesetzmäßigen Beziehungen zueinander, und zwar in dem Sinne, daß die individuellen Differenzen zwischen den Abkömmlingen eines Keimes auf ein Minimum sinken, wenn die Lebensbedingungen optimale sind; dann wird der Typus der Art, der je das Produkt phylogenetischer Anpassung an bestimmte äußere Verhältnisse darstellt, in diesen ihm absolut adäquaten Versuchsbedingungen mit großer Zähigkeit festgehalten, und etwa vorkommende größere individuelle Differenzen werden, weil minder vorteilhaft angepaßt, in der Konkurrenz mit den außerordentlich viel zahlreicheren normalen Individuen rasch ausgemerzt. So kann z. B. der Milzbrandbacillus bei ständiger Ueberimpfung von Maus zu Maus durch unzählige Generationen fortgezüchtet werden, ohne daß Abweichungen vom normalen Typus stattfinden.

Anders, wenn die Versuchsbedingungen sich von dem für die betreffende Art geltenden Optimum entfernen, ungünstiger werden — oder gar, wenn direkt schädigende Einflüsse auf die Kultur wirken; dann treten die bestehenden individuellen Differenzen in ihr Recht, und es findet eine Auslese statt, wobei diejenigen Individuen die Oberhand behalten und begünstigt werden, die diesen neuen abnormen Bedingungen am ehesten sich anzupassen vermögen. Verweilt die Kultur nicht allzu lange Zeit unter diesen ihr nicht adäquaten Bedingungen und wird dann wieder in normale Verhältnisse zurück übertragen, so tritt gegenüber den stattgehabten temporären Abweichungen sofort wieder der (als Produkt langdauernder phylogenetischer Anpassung) unvergleichlich viel mächtigere normale Typ in sein Recht (z. B. bei Abimpfung von der bei 37 ^{0} weiß gewachsenen Prodigiosuskultur auf normales, bei 22 ^{0} gehaltenes Substrat entsteht sofort wieder der rote Farbstoff). Hat dagegen die Kultur sehr lange Zeit unter den neuen abnormen Bedingungen gelebt, und wurde hierbei eine große Zahl von Generationen erzeugt, so wird der normale Typus, der diesen neuen Verhältnissen nicht so gut angepaßt war, gegenüber günstiger gestellten abweichenden Individuen mehr und mehr zurückgedrängt; — bei Rückübertragung in die ursprünglich normalen Verhältnisse erfolgt die Rückkehr zum früheren

normalen Verhalten immer schwieriger (die Prodigiosuskultur bleibt auch bei Zimmertemperatur weiß und wird erst nach häufigerer Umimpfung bei 22° wieder rot!); endlich sind diejenigen Individuen, welche den ursprünglichen Typus repräsentieren, gegenüber den neu abgeänderten so sehr in der Minderzahl (oder gar ganz verschwunden), daß sie denselben gegenüber nicht mehr aufzukommen vermögen und nun der neue durch Variieren erzielte Typus mit gleicher Zähigkeit festgehalten wird, wie früher der normale (die Prodigiosuskultur bleibt definitiv weiß). Immerhin sind solche definitive Umwandlungen (selbst nur einzelner Funktionen) sehr schwer zu erzielen und nur nach anhaltender Züchtung unter abnormen Bedingungen; daß es überhaupt gelingt, und in einem Grade, wie es bei höheren Lebewesen nicht bekannt ist, liegt daran, wie zuerst Kruse[1] betont hat, daß die normale Generationsdauer bei den Bakterien sehr kurz ist und daher in einer gegebenen Zeit sehr viel mehr Generationen aufeinander folgen, — die natürliche Zuchtwahl, die von Generation zu Generation immer wirksamer wird, also sehr viel Spielraum hat als bei höheren Lebewesen. Dabei empfiehlt es sich ferner, wenn man künstlich Varietäten züchten will, der natürlichen Zuchtwahl noch durch künstliche Selektion zu Hilfe zu kommen, d. h. (mittels Plattenkulturen) diejenigen Individuen auszusuchen, bei denen die stärksten Abweichungen vom normalen Typus — und zwar stets in gleichem Sinne — vorhanden sind; nur diese dürfen zur Weiterzüchtung verwendet werden, wenn man in absehbarer Zeit zu bedeutenderen künstlich erzeugten Abweichungen gelangen will; überträgt man dagegen Massenkulturen, dann ist, besonders in den ersten Kulturen, die übermächtige Konkurrenz des normalen Typus kaum zu besiegen und allfällig entstandene kleine Abweichungen werden rasch wieder kompensiert. Selbst Kulturen, die man definitiv abgeändert glaubte, können noch durch Rückschläge auf den alten Typus wieder zur Norm zurückkehren. Man muß sich eben durchaus von der Vorstellung frei machen, als ob die Entstehung von Varietäten immer durch eine allmähliche qualitative Umwandlung der Eigenschaften des einzelnen Keimes zustande käme; vielmehr liegt die Sache meistens so, daß durch Selektion das quantitative Verhältnis der typischen zu den abweichenden Individuen (welches in der Norm ein außerordentlich starkes Ueberwiegen der typischen Keime verbürgt) in dem Sinne abgeändert wird, daß mehr und mehr die Zahl der in einer gegebenen Richtung liegenden atypischen Individuen zunimmt und diese schließlich über die Keime von ursprünglicher Beschaffenheit die Oberhand gewinnen; zahlenmäßig ist dieses Verhalten von Schierbeck[2] beim Variieren der Milchsäurebacillen nachgewiesen; nur auf diese Weise erklärt sich auch das oft ganz sprungweise Auftreten von Varietäten. (Vgl. weiter unten.) — Die Entstehung starker individueller Differenzen wird hauptsächlich durch abnorme Verlängerung der Generationsdauer begünstigt; sehr begreiflicherweise, indem dadurch die einmal begonnene Differenzierung einer Bakterienzelle Zeit gewinnt, sich mehr und mehr zu befestigen; hierauf, nicht allein auf der Wirksamkeit schädigender Faktoren (Erschöpfung des Nährbodens, Stoffwechselprodukte), beruht unseres Erachtens das besonders häufige Auftreten starker Varietäten bei den vegetativen Formen alter Kulturen. Umgekehrt werden die individuellen Differenzen auf ein Minimum herabgesetzt („ho-

mogene Kultur"), wenn man für regelmäßige, sehr frühzeitige Erneuerung der noch ganz jungen Kulturen Sorge trägt. Desgleichen ist die Neigung zum Variieren völlig unterdrückt im Zustand des latenten Lebens, sei es bei Aufenthalt unterhalb des Wachstumsminimums (bekanntlich ein treffliches Mittel zur Konservierung der Virulenz!), sei es in Form von Sporen; im latenten Leben bleibt eben das lebende Plasma in demjenigen Zustand ohne Veränderung fixiert, in dem es sich vorher befand.

Die Resultate, zu denen das Variieren unter den soeben geschilderten Bedingungen führt, lassen sich, je nach der Natur der letzteren in zwei Kategorien einreihen. Waren die Bedingungen, denen das betreffende Bakterium ausgesetzt worden, nicht nur abweichend vom Optimum, sondern schlechthin ungünstig, so treten degenerative Veränderungen des ursprünglichen Typus ein, meistens in dem Sinne, daß gewisse, für das Fortbestehen der Art nicht unbedingt erforderliche und dabei einen bedeutenden Aufwand vitaler Energie erfordernde Lebensäußerungen (Farbstoffbildung, Gärung, Produktion von hydrolytischen Fermenten, insbesondere pathogene Wirkung) gänzlich unterdrückt werden und das betreffende Bakterium sich in seinem Haushalt und seinen Lebensäußerungen auf das Notwendigste und Einfachste beschränkt; so entstehen die abgeschwächten, ungiftigen, farblosen usw. Rassen. Seltener kommt es vor, daß die neuen Bedingungen, denen ein bisher typisches Bakterium dauernd ausgesetzt ist, wenn auch von der Norm abweichend, doch nicht direkt schädlich, sondern nur ungewohnt für die betreffende Art sind; dann vollzieht sich das Variieren im Sinne einer echten Anpassung an die neuen Verhältnisse. Neben diesen längst bekannten allmählichen Veränderungen — meist im Sinne der Degeneration, seltener der Anpassung an andere Bedingungen — kommt nun aber häufig auch ein anderer ungleich wichtigerer Modus des Variierens vor, die sprunghafte Variation, häufig mit Auftreten positiver neuer Eigenschaften (Mutation im Sinne de Vries'), die dann weiterhin zur Entstehung neuer Rassen, Typen und Arten führt. Beiläufig bemerkt ist die Bedeutung dieses Faktors in den letzten Jahren auch bei gewissen pathogenen Protozoen (Trypanosomen), und zwar durch R. Koch[76] selbst gewürdigt worden.

Die Mutation kann in verschiedenem Grade auftreten; entweder zeigt sich bei jeder Ueberimpfung auf frisches Nährmittel eine vorläufige Spaltung des einheitlichen Typus in zwei oder mehrere Modifikationen (z. B. große und kleine Kolonien beim Pestbacillus, helle und trübe Kolonien beim Choleravibrio), deren jede einzelne jedoch bei erneuter Uebertragung stets wieder Kolonien beiderlei Form aufgehen läßt; hier ist, in engster Anlehnung und doch im Gegensatz zu der regellos nach allen Richtungen gehenden normalen individuellen Variabilität, nur einmal erst ein bestimmter Weg angezeigt, auf dem die Spaltung in zwei oder mehrere verschiedene Typen beginnt. Oder aber — ein Schritt weiter — aus einer normalen Kultur spaltet sich unter bestimmten Verhältnissen ein abnormer Stamm ab, der ganz andersartige und zum Teil völlig neue Eigenschaften aufweist (Gärtätigkeit, Hämolyse usw.), die der normalen Kultur abgehen, und diese neuen Merkmale mit großer Zähigkeit, durch viele Uebertragungen hindurch beibehält; gelegentlich kommen dann wieder ebenso plötzliche Rückschläge auf den alten Typus vor. (Uebrigens

brauchen die „neuen Eigenschaften“ keineswegs immer wirkliche positive Erwerbungen zu sein; manchmal kann eine scheinbar neue positive Eigenschaft in Wirklichkeit nur degenerativer Natur sein, dies gilt insbesondere von dem bei manchen abnormen Cholerastämmen beobachteten Auftreten von löslichen Toxinen, das einfach durch eine verminderte Resistenz des normalerweise nur endotoxinhaltigen Plasmas bedingt sein kann). — In den beiden bisher herangezogenen Fällen ging die Mutation selbst unter unseren Augen vor sich; in anderen Fällen können wir nur mehr das schon offenbar gefestigte Resultat dieses Prozesses, nicht aber mehr diesen selbst zu Gesicht bekommen; d. h. es treten innerhalb einer wohlcharakterisierten Bakterienart verschiedene konstante Rassen oder Typen auf, die ihre Eigenart oft sehr fest halten und deren künstliche Ueberführung ineinander nur schwierig oder gar nicht gelingt. Oft handelt es sich nur um geringfügige und vor allem praktisch (für die Pathogenese) unwichtige Differenzen, während in allen wesentlichen Punkten vollständige Uebereinstimmung herrscht (z. B. morphologisch verschiedene Rassen beim Choleravibrio); dann ist natürlich über die Arteinheitlichkeit dieser Rassen kein Zweifel. Anders wird die Sache, wenn die zwischen den verschiedenen Formen bestehenden Differenzen sich nicht nur auf praktisch belanglose morphologische und biologische Details, sondern auf die krankheitserregende Wirkung selbst beziehen; das klassische Beispiel hierfür ist die in den letzten Jahren unermüdlich für und wider verfochtene Streitfrage der Arteinheit oder Artverschiedenheit der verschiedenen Tuberkuloseerreger bei Mensch und Rind; vgl. über die tatsächlichen Verhältnisse und den Stand der ganzen Frage im speziellen Teil dieses Handbuchs. Hier seien für die Beurteilung dieser und ähnlicher Fragen nur die allgemeinen Prinzipien angegeben, und da ist der praktische und der theoretische Gesichtspunkt zu unterscheiden. Für den Praktiker — und die Bakteriologie ist ja in erster Linie eine praktische Wissenschaft — ist es eigentlich ein Streit um Worte, ob die beiden vorliegenden Erreger, welche gewisse tatsächliche Verschiedenheiten in ihrem pathogenetischen und sonstigen Verhalten zeigen, verschiedene Arten oder doch im Grunde wesensgleich sind; für die Seuchenprophylaxe interessieren in erster Linie die tatsächlichen Verhältnisse, und wenn diese wirklich durchgreifende Verschiedenheiten aufweisen, wie z. B. eben bei der Menschen- und Rindertuberkulose, dann ist auch eine getrennte Betrachtung der beiden Erreger nicht nur gerechtfertigt, sondern sogar geboten; charakteristischerweise hat R. Koch [76b] in seinem berühmten Londoner Vortrage nur die tatsächliche Verschiedenheit der Erreger und die sich daraus ergebenden Folgerungen hervorgehoben, die Frage nach ihrer Arteinheit oder Artverschiedenheit jedoch unerörtert gelassen. Selbst die Tatsache einer etwaigen gelungenen künstlichen Umzüchtung des einen Erregers in den anderen hätte für den Praktiker nur dann eine zwingende Bedeutung, wenn diese Umzüchtung unter natürlichen Verhältnissen häufig genug vorkäme, um eine Rolle als Infektionsquelle spielen zu können. Für die theoretische Betrachtungsweise hingegen ist die Möglichkeit einer Umzüchtung natürlich das punctum saliens, und der Sprachgebrauch scheint sich zweckmäßig in der Weise auszubilden, daß man bei verschiedenen Erregern, die (sei es durch Umzüchtung, sei es durch Vorhandensein von Zwischenformen) sich als artgleich

erweisen, von verschiedenen Typen spricht (so bei Tuberkulose und Dysenterie), — während man da, wo diese beiden Kriterien negativ ausfallen, die Erreger als verschiedene Arten ansieht: das klassische Beispiel für den letzten Fall ist die artliche Verschiedenheit von Typhus und Paratyphus, mögen auch die durch diese verschiedenen Erreger erzeugten Krankheitsprozesse in die gleiche klinische Gruppe gehören und mögen auch die Erreger selbst phylogenetisch verwandt sein.

So haben wir die Mutation als artbildenden Faktor verfolgt, wobei der Weg von einer Art zu einer neuen über eine vorübergehende sprunghafte Variation als erste Stufe geht, um dann zu einer mehr oder minder konstanten Rasse (die aber noch des spontanen Rückschlages auf den alten normalen Typ fähig ist), dann zu einem neuen abweichenden Typus (der nur noch schwierig oder gar nicht umzüchtbar ist) zu führen, und endlich als Endpunkt der Reihe zur neuen spezifischen wohlcharakterisierten Art. Verwandte Typen oder Arten lassen sich öfters zu natürlichen Gruppen (Gattungen oder Familien) zusammenfassen, die zu bestimmten Gruppen von Krankheitsprozessen in ätiologischer Beziehung stehen, wie beim Paratyphus, bei der Dysenterie und Pseudodysenterie, bei den pyogenen Staphylo- und Streptokokken; in anderen Fällen aber ist die Spezifität einer einzelnen Art so scharf ausgebildet, daß sie ganz für sich allein steht (Cholera, Pest, Milzbrand, Diphtherie, Tetanus). Durch Berücksichtigung aller biologischen Merkmale, insbesondere der auf Krankheitserregung und spezifische Serumreaktionen bezüglichen, wird man einst zu einem natürlichen System der pathogenen Bakterien gelangen können, wie dies z. B. von Zupnik[77] versucht worden ist. —

Die artbildende Wirkung der Mutation eröffnet uns auch zum erstenmal ein wirkliches Verständnis für die phylogenetische Entstehung pathogener Erreger aus verwandten saprophytischen Arten; desgleichen finden manche früher völlig rätselhafte Tatsachen aus der Epidemiologie in der sprungsweisen Veränderung der Erreger die Möglichkeit einer Erklärung: Hierher gehört das plötzliche Aufflackern von Seuchen, die lange Zeit so gut wie unbekannt waren (Influenza, Genickstarre), während sich doch in den äußeren Bedingungen ihrer Verbreitung nichts geändert hat; desgleichen andererseits das plötzliche spontane Aufhören mancher Epidemien. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß Fälle von stärkerem Variieren der Erreger und Entstehung abweichender Typen meist am Anfang oder am Ende einer Epidemie vorkommen, offenbar wegen der größeren Ungleichheit der Lebensbedingungegen, denen der Erreger unter diesen Verhältnissen ausgesetzt ist.

Wenn auch nach den Erfahrungen der letzten Jahre die Variabilität der Bakterien viel weiter gehen kann, als man früher anzunehmen geneigt war, so ist doch damit die Lehre von der Spezifität der Arten, wie sie geradezu die Grundlage der bakteriologischen Diagnostik und der rationellen Prophylaxis der Infektionskrankheiten bildet, keineswegs erschüttert. Selbst vom rein theoretischen Standpunkt aus besteht kein Widerspruch zwischen der Variabilität oder der Spezifität der Arten, wie das zuerst bei oberflächlicher Betrachtung des zuweilen fast verwirrenden Tatsachenmaterials den Anschein haben mag; allerdings darf man die Spezifität der Arten — wie es ja auch

sonst in den Naturwissenschaften schon allgemein geschieht — nicht mehr als etwas absolut Starres oder schlechthin Gegebenes auffassen, sondern als ein Produkt der Variabilität, im Sinne einer nach einer bestimmten Richtung hin mehr oder minder weit ausgebildeten Differenzierung. Um Mißverständnisse und voreilige zu weitgehende Folgerungen auf praktischem Gebiet zu verhüten, sei nur noch auf zwei Punkte hingewiesen: Erstens ist bei fast allen Krankheitserregern (mit alleiniger Ausnahme gewisser zur Gruppe der Dysenterie und des Paratyphus gehöriger, noch nicht genügend stabilisierter Arten) der spezifische Typus in der erdrückenden Mehrzahl der Fälle vorhanden und die atypischen Kulturen bilden die seltenen Ausnahmen; zweitens, wo Variieren auftritt, da muß immer wieder auf den durchaus spontanen, künstlich nicht beeinflußbaren Charakter der Mutation aufmerksam gemacht und insbesondere als praktisch wichtig hervorgehoben werden, daß es noch nie gelungen ist, einen der Erreger der menschlichen Infektionskrankheiten künstlich aus verwandten saprophytischen Arten zu züchten.

Dies führt uns auf die Frage nach den Ursachen, welche der sprungsweisen Mutation und im weiteren Sinne der Variabilität überhaupt zugrunde liegen; der Unterschied zwischen beiden Vorgängen ist ja kein prinzipieller, sondern nur ein quantitativer und zwar nicht nur in dem Sinne, daß bei sprungsweise auftretenden Veränderungen der Betrag der Variation des einzelnen Individuums ein größerer ist, sondern auch in der Weise, daß die Mutation vorzugsweise in einer (oder auch mehreren, bestimmten Richtungen erfolgt, während für gewöhnlich das Variieren nur in Form kleinerer oder regellos nach verschiedenen Seiten gerichteter Ausschläge erfolgt. In letzter Linie ist es aber immer das Variieren der einzelnen Bakterienzelle, auf das alle diese scheinbar heterogenen Erscheinungen zurückzuführen sind. Zur Erklärung dieser individuellen Variationsfähigkeit der Zelle müssen wir in den meisten Fällen auf „innere Ursachen“ analog Weismanns „primären Keimesvariationen“ bei höheren Lebewesen zurückgehen, begründet offenbar in dem molekularen Gefüge des lebenden Plasmas selbst; dafür spricht schon der durchaus spontane Charakter der auftretenden Abweichungen, sowie vor allem die Tatsache, daß die Mutation innerhalb einer Art meist nur bei bestimmten Stämmen auftritt; deshalb ist auch das Nichtgelingen von Umzüchtungsversuchen bei Nachprüfungen keineswegs als Gegenbeweis gegen wirklich zuverlässig einmal festgestellten positiven Erfolg zu verwenden; verschiedene Kulturen der gleichen Art können sich darin wie gesagt ganz verschieden verhalten, und auch ein und derselbe Stamm kann (selbst innerhalb weniger Wochen) seine Eigenschaften betreffs Mutation vollständig verändern. Ist somit eine Nachprüfung des Resultates schwierig oder gar unmöglich, so muß um so schärfere Selbstkritik geübt werden, um sich vor Versuchsfehlern und insbesondere vor Verunreinigung der Kulturen zu schützen; solche Irrtümer scheinen z. B. in der Alkaligenesfrage eine verhängnisvolle Rolle gespielt zu haben und sind um so schwieriger zu vermeiden, als manchmal eine symbiotische Kultur, trotz mehrfach wiederholter Uebertragung von einer einzelnen (scheinbar reinen) Kolonie doch nicht eine Reinkultur, sondern eine innige Symbiose ist (vgl. oben S. 148); hier gilt es entweder durch häufig wiederholtes Platten-

gießen (nicht Ausstrichplatten!) oder eventuell durch den Tierversuch zu einer sicheren Reinkultur zu gelangen. Eine vollständige Sicherheit bietet das Ausgehen von einem einzigen Keim, wie das durch das Tuschverfahren Burris[78] ermöglicht ist. Barber[84] erreichte dasselbe Resultat, indem er einzelne Zellen mittelst feinster Kapillaren unter direkter mikroskopischer Kontrolle herausfischte.

Wenn nun auch die eigentliche Ursache der Mutation innerer Natur ist, so sind wir doch imstande, einige Bedingungen anzugeben, unter denen das sprunghafte Variieren in Erscheinung tritt. Hierher gehört zunächst das Alter der Kultur, wie schon früher betont wurde und neuerdings von M. Neisser[79] an seinem Bact. coli mutabile (Massini) mit gesetzmäßiger Regelmäßigkeit nachgewiesen Noch wirksamer für die Entstehung von Varietäten ist aber das latente Leben der Infektionserreger im Organismus oder in Körperflüssigkeiten; vgl. weiter unten Beispiele bei Typhus, Cholera und Pest; hierbei spielen wohl — abgesehen von dem Altern der Bakterien — die Beziehungen, welche dieselben mit den spezifischen Schutzstoffen des Blutes eingehen und welche sich zuerst in der Entstehung „serumfester“ Rassen äußern (vgl. unter anderen Laubenheimer[80], Ransom & Kitashima[81], sowie Eisenberg[82] und Besserer & Jaffé[83], die nicht nur verringerte Beinflussung durch die Agglutination, sondern auch durch den Peifferschen Versuch feststellten), eine ausschlaggebende Rolle; es ist klar, daß durch eine so andauernde und so weitgehende Veränderung des Rezeptorenapparates wie sie bei beständigem Kontakte mit den Schutzstoffen des Organismus eintritt, auch die gesamte Leibessubstanz und der gesamte Stoffwechsel tiefgreifend verändert werden muß, daher ist die „Serumfestigkeit“ auch durch mehrere Kulturgenerationen vererbbar (Cohn[85]; vgl. auch oben im Kapitel „Morphologie” (S. 61).

Auf diesem Wege können schließlich selbst saprophytische Bakterien (Prodigiosus, Fluorescens) durch künstliche Züchtung im Serum oder in anderen Körperflüssigkeiten zunächst Serumfestigkeit und dann auch eine gewisse Pathogenität erwerben, wobei es sich nicht etwa nur um toxische Effekte handelt, da die betr. Stämme nachweislich die Fähigkeit erwerben, im Tierkörper sich zu vermehren (Bertarelli[86], Day[87], Carapele & Gueli[88]); auch im Darminhalt können Bakterien derartige Steigerungen ihrer Virulenz erfahren, worauf Moro[89] manche Fälle von „endogener Infektion“ zurückzuführen geneigt ist. Andererseits können pathogene Mikroben, die bei einer bestimmten Tierspecies eine typische wohlcharakterisierte Infektionskrankheit hervorrufen, durch Fortzüchtung in einer anderen Tierspecies, ja sogar schon bei einmaliger Uebertragung auf die neue Species zuweilen ganz andere Eigenschaften annehmen und diesen neuen Charakter dann auch bei Rückübertragung auf die ursprüngliche Tierspecies absolut unverändert beibehalten, so daß hier der direkte und unumstößliche Beweis der Umwandlung einer Art in eine neue dauerhafte Art geliefert ist. Diese Fälle haben ein eminentes praktisches Interesse, wenn die neuentstandene Abart des Virus bei der Rückübertragung auf den Menschen nur noch eine geringfügige oder gar keine pathogene Wirkung mehr ausübt, aber gegen das ursprüngliche typische Virus voll immunisiert; wir haben dann die Möglichkeit einer überaus wirksamen Schutzimpfung durch Verimpfung einer lebenden, vollkommen ungefähr-

lichen Abart des Virus, wobei insbesondere die absolute Dauerhaftigkeit der neuen Abart garantiert sein muß, in dem Sinne, daß nie ein Zurückfallen auf den ursprünglichen, dem Menschen gefährlichen Typus stattfindet. Das klassische Beispiel hierfür bietet das gegenseitige Verhalten von Variola und Vaccine; nachdem beide Virusarten seit JENNERS epochemachender Entdeckung über ein Jahrhundert lang als natürliche nebeneinander stehende Arten bekannt waren, ist ja jetzt, insbesondere durch die Versuche von FISCHER[90] und FREYER[91], unzweifelhaft erwiesen, daß die Vaccine durch künstliche Umzüchtung aus dem Variolavirus entsteht, sich aber nie in dasselbe zurückverwandelt. Aehnlich verhält es sich mit der durch Verimpfung auf Kaninchen erfolgenden Umwandlung des „Straßenvirus" der Tollwut in das „Virus fixe" (PASTEUR), welch letzteres beim Menschen — selbst in völlig frischem Zustande — nicht mehr krankheitserregend, sondern nur immunisierend wirkt. Auch das Virus der Maul- und Klauenseuche konnte LOEFFLER[92] durch Fortzüchtung auf Ferkeln bestimmter Rassen in dem Sinne modifizieren, daß die neu entstandene Abart des Virus für Rinder meist nicht mehr pathogen war, aber stark immunisierte.

Diese Veränderungen pathogener und saprophytischer Mikroben durch Aufenthalt im Tierkörper bieten aber nicht nur ein hohes praktisches Interesse für die Schutzimpfung, sondern sind auch vom theoretischen Standpunkt aus höchst bemerkenswert; sie bieten die Erklärung für die früher so dunkle Frage nach der phylogenetischen Entstehung der Infektionserreger. Hier sind zwei verschiedene Möglichkeiten zu unterscheiden, wie sich ursprünglich außerhalb des menschlichen bezw. tierischen Organismus lebende Mikroben zu echten Krankheitserregern und obligaten Parasiten entwickeln konnten. Der eine Weg — der für die der Klasse der Bakterien angehörigen Erreger in Betracht kommt — ist die direkte Anpassung an die Verhältnisse des Organismus, zunächst als Epiphyt auf den äußeren oder inneren Körperoberflächen, denn als echter Parasit an das Wachstum im Gewebe; manche Erreger, wie z. B. der Pneumococcus, verharren auch jetzt meist im Stadium des harmlosen Epiphyten, um nur gelegentlich (durch Autoinfektion) zum Krankheitserreger zu werden; andere, wie z. B. der Bac. melitensis in manchen Haustieren, vermögen zwar in den Geweben des lebenden Organismus zu wuchern und sich daselbst lange lebensfähig zu erhalten, ohne jedoch manifeste Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Der zweite Weg — der für die Krankheitserreger aus der Klasse der Protozoen und Spirochäten in Betracht kommt — läßt die Anpassung ursprünglich saprophytischer Formen an das parasitische Leben im Blut auf einem Umweg, durch vorangehende Anpassung an die Existenz im Darm blutsaugender Insekten, zustande kommen; auf die Bedeutung dieser phylogenetischen Verhältnisse hat in neuester Zeit insbesondere DOFLEIN[93] mit großem Nachdruck hingewiesen und als wesentliche Stütze seiner Theorie die Tatsache angeführt, daß bei allen Blutparasiten, die eine exogene Reifung im Körper eines Zwischenwirts durchmachen, ausnahmslos derjenige Teil des Entwicklungscyklus, welcher die geschlechtliche Vermehrung enthält und daher unzweifelhaft den phylogenetisch älteren Teil der Entwicklung darstellt, im Körper des Zwischenwirts stattfindet; der Parasitismus im blutsaugenden Insekt muß also eine frühere Stufe der Anpassung darstellen als das Leben

im menschlichen bzw. tierischen Blut. — Uebrigens ist der Weg der phylogenetischen Entwicklung eines Mikroben zur obligat-parasitischen Existenz keineswegs ausschließlich von der Stellung des betr. Kleinwesens im System abhängig, etwa in dem Sinne, daß Bakterien ausschließlich auf die direkte Anpassung zuerst zum Epiphyten und dann zum Parasiten angewiesen wären, oder daß Protozoen und Spirochäten immer nur auf dem Umweg durch blutsaugende Insekten zur pathogenen Wirkung im Wirbeltierorganismus gelangt wären. Ausschlaggebend ist vielmehr in erster Linie die Lage der Eintrittspforte und der Ausscheidungswege der Infektion; ist diese gegenseitige Lage eine solche, daß eine direkte und unmittelbare Uebertragung leicht erfolgen kann (wie insbesondere bei den durch den Geschlechtsverkehr vermittelten Infektionen), so können auch Protozoen (Dourine) und Spirochäten (Syphilis) auf direktem Wege der parasitischen Existenz sich anpassen; andererseits sehen wir ein Beispiel für eine mit Erfolg durchgeführte Anpassung eines Bakteriums an Uebertragung durch stechende Insekten (allerdings auf rein mechanischem Wege und nicht mittelst biologischer Entwicklung) in der Uebertragung des Pestbacillus durch Flöhe. — Noch eine letzte Möglichkeit bedarf hier der Erwähnung, nämlich, daß die krankheitserregenden Bakterien in den Formen, wie wir sie im infizierten Körper und in der künstlichen Kultur kennen, nur vorübergehende, und zwar zurückgebildete Anpassungsformen einer höher organisierten, in der freien Natur noch jetzt vorkommenden „Mutterpflanze" seien, eine Anschauung, die in der letzten Zeit wieder von Dunbar[94] vertreten wurde; die direkten morphologischen Argumente, die für diese Anschauung, z. B. für die Entstehung von Cholerabacillen aus Algen, vorgebracht werden, sind jedoch mindestens sehr diskutabel und wahrscheinlich einer ganz anderen Deutung fähig (Fehlerquellen!); dazu kommt vor allem, daß die epidemiologische Erfahrung — abgesehen von dem einzigen Beispiel des Actinomyces — für solche Anschauungen nicht nur keine Stütze, sondern im Gegenteil ihre vollständige Widerlegung darstellt; überall zeigt sich, daß der erkrankte Mensch bzw. das erkrankte Tier, nicht aber die Außenwelt die hauptsächlichste Infektionsquelle darstellt; endlich ist auch die allgemein-biologische Charakteristik der Bakterien eine solche (vgl. in der Einleitung S. 34), daß dieselben, weit entfernt, als Abkömmlinge höherer Lebensformen zu gelten, vielmehr selbst als die einfachsten Lebensformen angesehen werden müssen, von denen aus die phylogenetische Entwicklung nach den verschiedensten Seiten ausgeht. Jedoch soll nicht geleugnet werden, daß für gewisse höhere Formen unter den parasitischen Bakterien, die an der Grenze der Streptotricheen stehen, wie insbesondere die Tuberkelbacillen, eine — wohlgemerkt phylogenetische, nicht etwa ontogenetische — Abstammung von früheren freilebenden Streptotricheen- oder Hyphomyceten-ähnlichen Formen möglich oder sogar plausibel erscheint (Lehmann & Neumann[95]); in diesen Fällen wäre dann die Entwicklung zum Parasitismus in retrograder (atavistischer) Linie erfolgt.

Soviel über die Beziehungen der Variabilität der Mikroorganismen zur Theorie und Praxis der Erforschung der Infektionskrankheiten!

Wenden wir uns nunmehr zur systematischen Darstellung der tatsächlichen Verhältnisse dieses umfangreichen Kapitels, so sind zwei verschiedene Erscheinungsweisen der Variabilität zu

berücksichtigen: entweder variiert nur die eine oder andere Eigenschaft des Bakterienlebens, — oder es variiert ein ganzer, funktionell offenbar zusammengehöriger Komplex von Lebensäußerungen, so verschiedener Natur und disparat dieselben auch nach dem äußeren Anschein aussehen (z. B. Gärvermögen und Seroreaktion), und es entstehen dann zwei oder mehrere verschiedene Typen der betreffenden Bakterienart. Es empfiehlt sich für die Darstellung zunächst die einzelnen Eigenschaften und Lebensäußerungen der Mikroben als Elemente der Variabilität zu betrachten, um dann die Bildung von Rassen, Abarten und Typen, sowie die Umzüchtung der Species, getrennt nach Bakterienarten, zu verfolgen.

I. Die verschiedenen Eigenschaften und Lebensäußerungen sind in sehr ungleichem Maße der Variabilität unterworfen; am leichtesten variieren gewisse für das Leben der Bakterienzelle sekundären Leistungen (wie Farbstoff- und Fermentproduktion), die den Charakter von einer entbehrlichen „Luxusproduktion" haben; am schwierigsten variieren die grundlegenden morphologischen und chemischen Charakteristika des Bakterienleibes, d. h. schwierig, soweit sie qualitativer Natur sind (morphologischer Typus, Begeißelung, spezifische Seroreaktionen), leichter und in viel weiteren Grenzen, soweit rein quantitative Verhältnisse in Betracht kommen. Im folgenden wenden wir uns zur Darstellung der Einzelheiten:

Morphologie. Der Verhältnisse des Pleomorphismus und der Involutionsformen, sowie der echten Verzweigungen ist schon im Abschnitt „Allgemeine Morphologie" gedacht. Individuelle Differenzen finden sich bei verschiedenen Arten in sehr verschieden ausgeprägtem Grade; besonders der Pestbacillus ist morphologisch sehr labil (Kolle[3]). Auch bei der gleichen Art zeigen verschiedene Stämme eine sehr verschiedene Neigung zu Variabilität, wie von Kruse[1] für Cholerabacillen, von Kruse und Pansini[4] für Pneumokokken, von Grassberger[5] für Influenzabacillen erwiesen ist. Verschiedene Größe der Einzelglieder von Streptokokken in Abhängigkeit von Differenzen des Nährbodens ist von Marmorek[6] und Zenoni[7] konstatiert. Barber[84] gelang es durch künstliche Zuchtwahl — von einzelnen Zellen ausgehend — Coli- und Typhuskulturen mit auffallend langen Individuen zu erhalten. Temporäre oder sogar dauernde Abarten in degenerativem Sinne kommen durch andauernde Züchtung unter ungünstigen Bedingungen zustande; hierher gehört das Auftreten abnorm langer Bacillen und Scheinfäden beim Bac. pyocyaneus und prodigiosus bei Züchtung in Nährböden, die antiseptische Substanzen enthalten (Guignard & Charrin[8], Wasserzug[9], Kübler[10], Kruse[1]); der schädigende Einfluß solcher Zusätze zeigt sich zunächst in einer Verlangsamung der Teilungsenergie bei übrigens noch ziemlich wohl erhaltenem Wachstum; in ähnlicher Weise erklärt sich wohl auch die Neigung mancher Streptokokken zur Bildung bacillenähnlicher Gebilde (Arloing & Chantre[11]). Eine verkümmerte Varietät des Milzbrandbacillus mit besonderer Neigung zu keulenförmigen Involutionsformen („Bac. claviformis") ist von Chauveau & Phisalix[12] gezüchtet worden. — Für Abarten im Sinne einer Anpassung an neue Verhältnisse bietet die durch sehr häufige Uebertragung auf künstliche Nährmedien erreichte Umwandlung des Fränkelschen Diplococcus pneumoniac. in Streptokokken (Kruse & Pansini[4]) ein klassisches Beispiel.

Morphologische Spielarten des Bac. aërogenes sind von Wilde [15], des Vibrio Finkler-Prior von Firtsch [16] beschrieben. — Besonders genau sind diese Verhältnisse beim Choleravibrio studiert. Künstliche Varietäten (kurze oder lange Bacillen) sind hier durch langdauernden Aufenthalt in Brunnenwasser, sowie aus alten Kulturen erhalten worden (Kruse [1a], Metschnikoff [17]), wobei die Zurückführung zum normalen Typus erst nach zahlreichen Tierpassagen gelang. Natürliche Varietäten sind von zahlreichen Autoren beschrieben worden, so von Gruber [18], Pasquale [19], Bordoni-Uffreduzzi & Abba [20], Wiltschur [21], Kolle & E. Gotschlich [96], bei letzteren Autoren recht weitgehend, indem kurze, fast kokkenartige Gebilde bezw. bipolare Stäbchen auftreten, die jedoch bei längerer Fortzüchtung sich allmählich dem normalen Typ wieder annäherten. Cunningham [22] und Sanarelli [23] gehen so weit, die morphologische Einheitlichkeit der Art für den Choleravibrio gänzlich zu leugnen — eine Ansicht, die als irrig zurückgewiesen werden muß (vgl. speziellen Teil); insbesondere zeigte Friedrich [24], daß aus den atypischen Abarten bei Uebertragung auf neue Nährmedien stets auch wieder typische Individuen hervorgehen. Nach Friedrich [24] sind die bestimmenden Momente für verschiedene morphologische Abweichungen prinzipiell verschieden; Differenzen in der Länge der Individuen werden hauptsächlich bedingt durch das „Generationsalter" der Kultur (d. h. ob schon mehr oder minder lange aus dem Tierkörper auf künstlichem Substrat fortgezüchtet) —, Abweichungen der Krümmung der Vibrionen hingegen seien von der Zusammensetzung des Nährbodens abhängig. In anderen Fällen behält allerdings jede Kultur dauernd ihre speziellen morphologischen Eigentümlichkeiten bei, auch betreffs der Länge der Geißeln; dagegen erwies sich die Art der Begeißelung als sehr konstant, indem alle echten Choleravibrionen (mit positiver Seroreaktion) ausnahmslos nur eine einzige polare Geißel haben. —

Bezüglich Eigenbewegung sind zunächst individuelle Differenzen hervorzuheben, die beim Bacillus der Pseudotuberkulose der Nagetiere (Preisz [25]) soweit gehen, daß einzelne Individuen dauernd unbeweglich, andere beweglich sind. Eine Cholerakultur ohne Eigenbewegung, aber mit normaler Geißelbildung ist von Bonhoff [25] beobachtet. Dauernder Verlust der Eigenbewegung und der Geißelbildung ist von Villinger [26] bei Bact. coli durch Züchtung bei 42° in karbolhaltiger Bouillon beobachtet, desgleichen von Barber [84] als spontan auftretende Mutation. Umgekehrt fanden Zierler [27] und K. B. Lehmann [28] an einem (3 Jahre vorher sehr genau untersuchten) Saprophyten Annahme einer sicheren (wenn auch kümmerlichen) Eigenbewegung; nach Böttcher [29] tritt diese neu erworbene Eigenschaft zuerst nur auf gewissen Nährböden auf. Mühlmanns [97] berichtet über einen Ruhrbacillus, der in stark alkalischer Bouillon wiederholt, aber nur vorübergehend, stark eigenbeweglich wurde. Bei der mehrfach beschriebenen Ueberführung des Tuberkelbacillus in eine bewegliche Varietät (Arloing & Courmont [30], Kral & Dubard [31]) ist die Natur der beobachteten sogenannten „Eigenbewegung" noch als unaufgeklärt anzusehen.

Abnorme Formen von Sporen sind von Nakanishi [32] (endständige runde Sporen bei Milzbrandbacillen) und von Hibler [33] (elliptische statt runde Sporen bei pathogenen Anaëroben unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen) beschrieben. Die Resistenz der Sporen ist individuell und nach Stammesverschiedenheiten sehr variabel (Geppert [34], Dannappel [35]). Besonders bemerkenswert ist die Existenz asporogener

Rassen; ihre künstliche Erzeugung gelingt beim Milzbrandbacillus durch Züchtung unter abnormen Versuchsbedingungen (bei 42°, in Nährböden mit Zusatz von Sublimat, Karbol, Kaliumchromat), wobei jedoch verschiedene Stämme die Fähigkeit der Sporenbildung mit sehr verschiedener Zähigkeit festhalten bezw. verlieren (CHAMBERLAND & ROUX[36], ROUX[37], BEHRING[38], PHISALIX[39], SURMOND & ARNOULD[40], BORMANS[41]); LEHMANN[42] beschreibt in solchen asporogenen Kulturen das Vorkommen von glänzenden Körperchen, die echten Sporen sehr ähnlich sehen, sich aber von ihnen durch ihre mangelnde Resistenz unterscheiden. — Auch die Rückumwandlung asporogener Rassen in sporogene gelingt (PHISALIX[39], PFERSDORFF[102]). —

In der Koloniebildung zeigen sich individuelle Differenzen besonders bei Aussaat von altem Kulturmaterial. Ferner sind bestimmte Arten besonders geneigt, abweichende Typen von Kolonien hervorzubringen, so enthalten Plattenkulturen des Vibrio Metschnikoff und des Bac. proteus fluorescens (JÄGER[43]) gleichzeitig „typhusähnliche" häutchenartige und verflüssigende Kolonien regellos durcheinander. Mit Recht weisen aber KRUSE[1] (S. 481) und AMALGIA[98] darauf hin, daß scheinbare Abarten in der Klonieform oft nur aus feineren, bisweilen ganz unkontrollierbaren Verschiedenheiten des Nährbodens hervorgehen können. Auf diese Weise mögen sich manche entgegengesetzte Angaben verschiedener Beobachter über den gleichen Mikroben erklären. — Die am häufigsten zur Beobachtung gelangende Erscheinung echten Variierens in bezug auf Koloniebildung ist die alte Tatsache, daß pathogene Keime, die zuerst nur spärlich auf künstlichem Substrat wuchsen (Diphtherie- und Pestbacillen auf Agar), allmählich immer üppigeres saprophytisches Gedeihen zeigen, parallel mit der Abnahme ihrer pathogenen Eigenschaften; dieselbe ist im Sinne einer natürlichen Auslese zu erklären, wodurch die virulenteren (d. h. dem Tierkörper am innigsten angepaßten) Individuen allmählich verdrängt werden und die mehr zur saprophytischen Existenz befähigten Individuen mehr und mehr die Oberhand gewinnen. — Andere Varietäten der Koloniebildung sind in degenerativem Sinne zu erklären, teils durch Verminderung der Wachstumsenergie, teils durch Beeinträchtigung des Verflüssigungsvermögens; künstlich ist letztere von SANFELICE[44] (durch andauernde anaërobe Züchtung aërober Arten) und von HUEPPE & WOOD[45] (durch Züchtung in Karbolbouillon) bewirkt; natürliche Varietäten in diesem Sinne sind von MAZUSCHITA[46] beim Milzbrandbacillus, sowie öfters beim Choleravibrio (KLEIN[47], KAMEN[48]) konstatiert; bei künstlicher Fortzüchtung treten bisweilen überraschende, sprungweise Aenderungen und Rückschläge auf (KAMEN[48]).

Atypische Kolonien, im Sinne echter Rassen- und Abartenbildung, sind besonders beim Choleravibrio von vielen Beobachtern konstatiert (vgl. oben, sowie CELLI & SANTORI[49], NORDHOOK HEGT[50]), besonders bemerkenswert sind die Beobachtungen über das gleichzeitige Vorkommen zweier ganz verschiedener Typen von Kolonien in der gleichen Kulturaussaat nebeneinander — wie „helle" und „trübe" Kolonien auf der Gelatineplatte (KOLLE[99]), durchsichtige und undurchsichtige Kolonien auf der Agarplatte (BAERTHLEIN[100]); eine solche Platte macht zunächst den Eindruck einer Mischkultur; doch gehen beim Fortzüchten aus jeder der beiden Arten meist wieder beide Typen von Kolonien hervor. Aehnliches ist bei Bact. coli beobachtet (LÖFFLER[92b]); ferner beim Diphtheriebacillus von SLAWYK & MANICATIDE[51], KURTH[52] und ZUPNIK[53],

wobei aber letzterer Autor (ganz abgesehen von dem Zweifel, den einige seiner Beobachtungen — Eigenbewegung von Diphtheriebacillen!) — erwecken müssen) entschieden zu weit geht, wenn er die morphologische Einheitlichkeit des Diphtheriebacillus leugnet; betreffs Influenzabacillen vgl. Grassberger[5], betreffs der Gruppe der vom Bac. Friedländer sich ableitenden sogenannten Mucosusbacillen der Ozaena vgl. de Simoni[54], betreffs Pestbacillen eine Angabe E. Gotschlichs[55a].

Bezüglich des Verhaltens zum Sauerstoff sei auf die früher dargelegte Anpassungsfähigkeit der sogenannten obligat anaëroben Bakterien an Luftzutritt, sowie aërobe Rassen des Tetanusbacillus verwiesen.

Umgekehrt gelang Sanfelice[44] auch die allmähliche Angewöhnung streng aërober Bakterien an das Wachstum bei Luftabschluß. —

Verhalten zur Temperatur: Manche Bakterien verlieren die Fähigkeit, bei 37° zu wachsen, teils infolge andauernder Züchtung bei niederer Temperatur (beim Vibrio Deneke beobachtet, Kruse[1] S. 483), teils durch Bildung natürlicher Varietäten, so beim Choleravibrio von Celli & Santori[49] konstatiert, wobei jedoch nach längerer Fortzüchtung Restitution des Wachstumsvermögens bei Brutwärme stattfand. Umgekehrt kommt nach längerer Existenz im Organismus auch Verlust der Wachstumsfähigkeit bei Zimmertemperatur vor (von E. Gotschlich[55b] bei einer atypischen Pestkultur konstatiert).

Künstliche Anpassung an niedere Temperaturen (bis 10°) hat Dieudonné[57] am Milzbrandbacillus durch allmähliche Züchtung bei immer niedrigeren Temperaturen erreicht, desgleichen Kruse & Pansini[1] für Pneumokokken nach längerer künstlicher Züchtung.

Andererseits konnten Galeotti[61] und Dieudonné[57] Pigmentbakterien durch langsame Angewöhnung bei abnorm hohen Temperaturen (bis 42,5°) züchten, die sonst deletär gewirkt haben würden. —

Chemische Zusammensetzung und Ernährung der pathogenen Bakterien. de Giaxa & Lenti[62] fanden bei verschiedenen Cholerastämmen einen verschiedenen Eiweißgehalt der Kultur. — Die Anpassung älterer Individuen an eine sparsamere Ernährung ist bereits früher (S. 98) erwähnt. — Ferner ist es eine allgemeine erkannte Erfahrung, daß Kulturen pathogener Mikroorganismen, die bei direkter Züchtung aus dem Tierkörper auf künstlichen Nährböden nur spärlich wuchsen, bei längerer Fortzüchtung allmählich auf letzterem ein immer üppigeres Wachstum zeigen; insbesondere von Uschinsky[63] für eiweißfreie Nährmedien nachgewiesen. Andererseits sind pathogene Bakterien, die bei chronischem Verlauf des Krankheitsprozesses sehr lange Zeit auf Schleimhäuten des menschlichen Organismus gewachsen sind, bisweilen nur schwierig auf künstlichem Substrat weiter zu züchten, wie gewisse Beobachtungen Wassermanns[64] bei chronischer Gonorrhöe, und E. Gotschlichs[55a] bei chronischer Pestpneumonie beweisen. — Betreffs individueller Differenzen in der Ernährung sei auf die durchaus unregelmäßigen Resultate Tomaszewskis[65] über das Wachstum von Tuberkelbacillen auf Kartoffeln hingewiesen; auch manche Typhusstämme lassen sich nicht an eiweißfreie Nährböden gewöhnen (Kirstein[101]).

Stoffwechselprodukte. Vgl. die Angaben über individuelle Differenzen verschiedener Cholerastämme in der H_2S-Bildung, sowie verschiedener Diphtheriestämme in der Veränderung der Reaktion des Nährbodens. Bisweilen können ganz neue Eigenschaften erworben werden; so beschreibt Shiga[103] Indolbildung nach längerer Fortzüchtung bei einer alten Typhuskultur. — Besonders häufig werden Variationen der

Farbstoffproduktion beobachtet; farblose Rassen sind zu erzielen teils durch systematische künstliche Auslese derjenigen Kolonien, die wenig oder keinen Farbstoff erzeugen (SCHOTTELIUS[71] beim Bac. prodigiosus), teils durch Züchtung unter ungünstigen Verhältnissen, z. B. bei Sauerstoffabschluß (SANFELICE[44]), oder bei Wachstum in Bouillon, die mit entwicklungshemmenden Substanzen versetzt ist (WASSERZUG[9]), oder durch Züchtung bei abnorm hohen Temperaturen (SCHOTTELIUS[71], CHARRIN & PHISALIX[72]); in den Versuchen der beiden letzteren französischen Autoren konnte die (auf künstlichem Substrat bereits dauerhafte) farblose Abart in einer früheren Kulturgeneration durch Tierpassage wieder zum normalen Typ zurückgeführt werden, während später auch dieses Mittel versagte. BERTARELLI[86] konnte durch Tierpassage sogar Prodigiosusrassen züchten, die auch bei 37° rot wuchsen. — Neue farbige Abarten sind auch mehrfach beobachtet, so von CHARRIN & REDAIS[73] beim Pyocyaneus (Bildung eines schwarzen Farbstoffs), sowie von R. NEUMANN[74] am Staphylococc. pyogen. aureus (Bildung konstanter weißer, gelber und fleischfarbener Rassen, scheinbar ganz spontan, ohne irgendwelche künstliche Eingriffe). STINELLI[104] erreichte dauerhafte Umzüchtung des Staph. pyg. aureus in albus durch Tierpassage. So wie nach letzteren Versuchen die Aufrechterhaltung der überlieferten Artverschiedenheit zwischen dem Staphylococc. aureus, albus und citreus bedenklich erschüttert erscheint, so ist das gleiche der Fall nach RUZICKAS[75] Versuchen über die natürlichen Varietäten und die teils künstliche, teils spontane wechselseitige Annäherung zwischen Bac. pyocyaneus und fluorescens liquefaciens.

Fermentwirkungen. — Der Verlust des peptonisierenden Vermögens ist schon oben bei der Variabilität der Koloniebildung besprochen; Unregelmäßigkeiten bezw. Verlust der Labproduktion wurde von SCHOFFER[69], CELLI & SANTORI[49] bei natürlichen Varietäten des Choleravibrio konstatiert. Letztere Autoren sowie CLAUSSEN[70] fanden ferner fehlen der Nitrosoindolreaktion bei gewissen Cholerarassen und Restitution dieser Funktion nach längerer Fortzüchtung auf künstlichem Substrat. — Besonders umstritten war das Variieren der hämolytischen Funktion und ihre Bedeutung für die Differentialdiagnose, insbesondere seitdem R. KRAUS[105] auf Grund der an den sogenannten „spezifischen El-Tor-Vibrionen" — im Gegensatz zu authentischen Cholerakulturen — beobachteten Hämolyse eine Artdifferenz zwischen diesen (sonst mit Choleravibrionen in allen Punkten und speziell auch betr. der spezifischen Serumreaktionen übereinstimmenden) Vibrionen und dem R. KOCHschen Cholerabacillus aufstellen zu müssen glaubte. Da aber seitdem hämolytische Eigenschaften auch bei authentischen Cholerakulturen aus typischen klinischen Fällen mehrfach nachgewiesen worden sind (SCHUMACHER[106], MÜHLENS & VON RAVEN[107], NEUFELD & HAENDEL[108], BAERTHLEIN[100]), — ließ sich diese Unterscheidung nicht mehr aufrecht erhalten; um so weniger, als das hämolytische Vermögen sich als sehr variabel erwies (ZONCHELLO[109]) und manchmal sogar als neues Merkmal, mittelst Tierpassage, an echten Cholerakulturen herangezüchtet werden kann, die bisher nicht hämolysierten (MÜHLENS & RAVEN). Auch bei anderen pathogenen Bakterien, insbesondere Streptokokken (ZANGEMEISTER[119], LÜDKE & POLANO[111], NATVIG[112]), sind derartige Erfahrungen gemacht worden, so daß das hämolytische Verhalten als viel zu variabel angesehen werden muß, um differential-diagnostisch verwertbar zu sein.

Gärwirkungen. Verlust oder Schwächung der Gärfunktion kommt häufig vor; künstlich können solche abgeschwächte Varietäten erzeugt werden: teils durch fortdauernde Züchtung in einem Nährsubstrat, in dem die betreffende Funktion (z. B. mangels gärfähigen Materials) nicht zustande kommt, so beim Milzbrandbacillus von Grotenfeld[66] nachgewiesen; teils durch Züchtung unter Einwirkung schädigender Substanzen, so z. B. in karbolhaltigem Substrat von Schierbeck[2] (sehr exakte quantitative Versuche!) für Milchsäurebacillen, ferner von Rodet & Roux[67], und Malvoz[68] für den Colibacillus beobachtet [jedoch entgegenstehende Angaben Villingers[26]; überhaupt gehen die Angaben von Rodet & Roux[67], welche sogar eine Umzüchtung des Bact. coli in den Typhusbacillus annehmen, entschieden viel zu weit; zu einem solchen Beweise würde vor allem gehören, daß das Bact. coli bei diesem Variationsprozeß nicht nur seine positiven Merkmale verliert, die es vom Typhusbacillus unterscheiden (Indol-, Säure- und Gasbildung), sondern auch die neuen positiven Charaktere des Typhusbacillus (insbesondere diejenige Gestaltung des Rezeptorenapparates, die sich in der spezifischen Pathogenität und der Seroreaktion dokumentiert) annimmt; und dieser Beweis ist von den genannten Autoren nicht geführt worden].

Gerade auf dem Gebiete der Gärwirkungen sind übrigens derartige Beispiele der Annahme neuer positiver Eigenschaften (durch Mutation) in den letzten Jahren mehrfach einwandfrei nachgewiesen worden. Das erste Beispiel betraf das „Bact. coli mutabile" (Massini[114], M. Neisser[113]), welches — (oder wenigstens ein ihm sehr ähnliches Bakterium) — noch zweimal bei Darmerkrankungen wiedergefunden wurde (Burk[115], Sauerbeck[116]); dasselbe bildet auf Endo-Agar ausschließlich farblose Kolonien, wenn das Aussaatmaterial von einer nicht mehr als 24 Stunden alten Kultur stammt; wird dagegen von 3—4-tägigen (weißen) Kolonien abgeimpft, so entstehen regelmäßig sowohl weiße (Laktose nicht vergärende) wie rote (Laktose vergärende) Kolonien (keine Zwischenstufen!); und zwar erweist sich der Laktose vergärende Typus als konstant und erzeugt bei Aussaat immer wieder nur rote Kolonien (abgesehen von einem einzigen Fall, wo ausnahmsweise die Rückverwandlung in die weiße Modifikation durch wochenlange Fortzüchtung auf Karbolagar gelang!). Ganz analoge Befunde mit Gewinnung atypischer säurebildender Mutanten hatte Kuwabara[117] bei Typhus und R. Müller[118] bei Typhus, Bac. dysent. Flexner und Paratyphus. Sehr oft ist die Mutation im Gärungsvermögen gleichzeitig mit Veränderungen anderer Eigenschaften des Bakteriums verbunden, so daß ganz neue Typen entstehen können (vgl. weiter unten).

Letzteres gilt vor allem auch für die Mutation betreffs der spezifischen Serumreaktionen; ferner sei hier nochmals auf das Zustandekommen „serumfester" (inagglutinabler) Kulturen nach längerem Aufenthalt im Organismus hingewiesen. Verlust der Agglutinationsfähigkeit kommt bei Cholerakulturen auch nach längerem Aufenthalt im Wasser vor (Zlatogoloff[119], Barrenscheen[120]). Speziell sehr junge Cholerakulturen reagieren gegen Aenderungen ihrer Lebensbedingungen leicht mit Veränderungen der Agglutination, und jüngere als 12-stündige Cholerakulturen sind — falls frisch aus dem Darm gezüchtet — oft ganz inagglutinabel (Haendel & Woithe[121]). Desgleichen konstatierte Amalgia[95] starke Herabsetzung der Agglutinabilität — selbst bis zu dauerndem, fast völligem Verlust — am Bac. dysent. Kruse-

Shiga, bei Wachstum auf stark gekochter Gelatine. Shibayama[122] fand bei Untersuchung einer größeren Anzahl von Pestkulturen bedeutende Differenzen in der Agglutinationsfähigkeit, welche von dem wechselnden Schleimgehalt der einzelnen Kulturen abhängen. — Inagglutinable Kulturen können gelegentlich für die praktische Diagnose große Schwierigkeiten machen: neben einer vollständigen biologischen Untersuchung aller anderen Kulturmerkmale ist dann insbesondere der Ausfall des Versuches mit aktiver Immunisierung und Prüfung des so erhaltenen Serums gegenüber der betreffenden echten Bakterienspecies ausschlaggebend. —

Bei verschiedenen Kulturen der gleichen Bakterienspecies kann die Avidität der Rezeptoren gegenüber den Antikörpern des spezifischen Serums quantitativ ganz verschieden sein, wie das für den Choleravibrio von Meinicke, Jaffé & Flemming[127] nachgewiesen ist; daher erweist sich die Methode der Komplement-Ablenkung für die Differentialdiagnose nicht als brauchbar, wie auch aus den ungleichmäßigen Resultaten der wechselseitig mit authentischen Cholerabacillen und spezifischen Tor-Vibrionen gemachten Versuche hervorgeht. Markl[128] und Crendiropoulo[129] vermißten das Zustandekommen der Reaktion oder doch die Reziprozität derselben, während Besche & Kon[130] positive Ergebnisse hatten.

Betreffs der Variabilität der p a t h o g e n e n E i g e n s c h a f t e n muß bezüglich aller Einzelheiten auf die spezielle Darstellung verwiesen werden. Prinzipiell wichtig sind folgende Feststellungen: Durch längere Fortzüchtung auf künstlichem Nährboden tritt meist eine Verminderung der Virulenz bis zum völligen Verlust derselben ein, — eine degenerative Veränderung! Umgekehrt kann durch Tierpassage die Virulenz erhöht werden und sich sogar eine bestimmte Pathogenität für bestimmte Tierspecies ausbilden (vgl. oben S. 156 f.). Bei der Tierpassage kann der Effekt übrigens ein sehr verschiedener sein, je nach der Eintrittspforte; während z. B. die Uebertragung des infektiösen Lungensaftes durch Tröpfcheninfektion von Ratte zu Ratte das wirksamste Mittel zur Erhöhung der Virulenz des Pestbacillus ist (Kolle & Martini), tritt bei Verfütterung pestinfizierter Rattenkadaver von Ratte zu Ratte sehr bald (schon beim dritten oder vierten Mal) ein Abreißen der Reihe ein, wobei dann die lebendgebliebenen Ratten sogar eine deutliche Immunität zeigen (Kister & Schumacher[123]).

Bemerkenswert ist endlich die Variation der Giftbildung in dem Sinne, daß normalerweise unlösliche Endotoxine bei manchen Kulturstämmen in Form löslicher Gifte sezerniert werden, so insbesondere beim Choleravibrio zuerst von Behring & Ransom[124], und dann in den letzten Jahren von Brau & Denier[115] sowie Salimbeni[126] beobachtet; das von R. Kraus beobachtete „akut-wirkende“ Toxin der spezifischen Tor-Vibrionen ist offenbar kein für diese Rasse oder Art charakteristisches Gift, sondern ein nichtspezifischer löslicher Bestandteil des Zellleibes, wie er in vielen anderen Vibrionen (Finkler, Metschnikoff) vorkommt. —

II. Bis hierher haben wir nur die Variabilität jeder einzelnen biologischen Eigenschaft oder Lebensäußerung als solcher betrachtet. Oft können sich aber mehrere derartige Abweichungen kombinieren, und zwar nicht etwa bloß im Sinne eines zufälligen Nebeneinanderstehens, sondern — wie das Konstante dieser Kombinationen beweist — als funktionell verknüpfter Komplex; dadurch entstehen neue Abarten, Rassen, Typen bis zur Umzüchtung einer Art in die andere (vgl. oben S. 152 ff.).

So existieren zwischen Pneumokokken und Streptokokken zahlreiche Spielarten mit fließenden Uebergängen (KRUSE & PANSINI[4], LEVY & STEINMETZ[13]); auch gelingt die künstliche Umzüchtung, und zwar sowohl der Pneumo- in Streptokokken (KRUSE & PANSINI[4]) als auch in umgekehrtem Sinne (SCHERESCHEWSKY[131]).

Verschiedene Stämme des Meningococcus zeigen starke Differenzen betreffs des Gärvermögens gegenüber verschiedenen Proteusarten und Agglutination GHON[132], ARKWRIGHT[133], FRIESE & MÜLLER[134], DOPTER[135]); atypische Stämme werden besonders häufig aus sporadischen Fällen gezüchtet. Ferner zeigt manchmal einer und derselbe Stamm plötzlich spontane Zunahme oder Abnahme seiner Virulenz (KOLLE & WASSERMANN[136]).

Aus einer abgeschwächten Milzbrandkultur konnte PREISZ[137] vier verschiedene Varietäten herauszüchten, die sich betreffs der Kapselbildung, Kolonieform und Virulenz unterscheiden.

Atypische Typhusstämme von abnormem serologischen Verhalten sind u. a. von FRIEDBERGER & MORESCHI[138] und T. ERNST[139] beschrieben; FAROY[140] berichtet über einen Stamm, der eine Annäherung an den Paratyphus A zeigt. Rein kulturelle Abweichungen, aber vollständig typische Serumreaktion, zeigen die sog. „Metatyphusbacillen“, die zuerst von MANDELBAUM[141] bei einer klinisch und epidemisch durchaus charakteristischen Typhusepedimie in München konstatiert wurden; dieselben abweichenden Kulturmerkmale (Unvermögen, in Blutkulturen das Hämoglobin anzugreifen, Kristallbildung und gelbbraune Verfärbung nach 14 Tagen auf Glyzerinagar) wurden dann später gelegentlich auch bei anderen Typhusstämmen gefunden (GROSS[142], RUSSOVICI[143]). — Eine dem Typhusbacillus sehr nahestehende Art ist die des Bac. faecalis alcaligenes (PETRUSCHKY[144])*); Annäherungen des Typhusbacillus an den Alcaligenes im Laufe der Züchtung wurden von PETRUSCHKY und DOEBERT[145], natürliche Zwischenformen von TERBURGH[146] und LAFORGUE[149] beobachtet; dagegen können die Mitteilungen von ALTSCHÜLER[151] und DOEBERT[145] über gelungene künstliche Umzüchtung des Typhusbacillus in den Alcaligenes und vice-versa nicht als beweiskräftig gelten, da die von diesen beiden Forschern verwendeten Kulturen sich bei Nachprüfungen (BERGHAUS[147], BOIT[153], CONRADI[152]) schon von vornherein als Mischkulturen von Typhus und Alcaligenes erwiesen und in notorischen Reinkulturen bisher keine solche Umzüchtung konstatiert werden konnte (BERGHAUS[147], TROMMSDORFF[148], TERBURGH[146]).

Besonders kompliziert liegen die Verhältnisse in der Gruppe der Bacillen des Dysenterie; es handelt sich hier offenbar um eine ganze Gruppe, die mehrere Haupttypen und eine Menge ungenügend stabilisierter Abarten aufweist (KRUSE[154], SHIGA[155a], LEINER[156], WILLMORE[157]), wobei bisweilen sogar innerhalb derselben Familienepidemie (ja sogar bei demselben Kranken) zwei verschiedene Typen gleichzeitig anwesend sein können (AMAKO[158]). Dazu kommen allmähliche Uebergänge und plötzliche Mutationen vor, wobei ein Typ zuweilen sprungweise ganz andere Eigenschaften erwerben kann (z. B. Zuckerarten vergärt, denen gegenüber er sich früher refraktär verhielt). Auch die Reziprozität

*) Der übrigens nicht als einheitliche Art, sondern als eine Gruppe von Stämmen aufzufassen ist (DOEBERT[145], TERBURGH[146], BERGHAUS[147], TROMMSDORFF[148]), von denen manche mit dem Typhusbacillus nahe verwandt sind (TERBURGH, PIORKOWSKI[150]), während andere dem Bac. fluoresc. non liquefac. (Bac. putidum FLÜGGE) sehr nahestehen (BERGHAUS[147]).

zwischen den Kulturen und ihren zugehörigen spezifischen Sera kann fehlen oder unregelmäßig sein. Die Angabe SHIGAS[155], daß sich der Typus SHIGA-KRUSE durch häufige Passage in Milchkulturen in den Typus FLEXNER verwandeln lasse, wurde allerdings von LENTZ[159] nicht bestätigt. —

Beim Pestbacillus unterscheidet KLEIN[160] zwei regelmäßig vorkommende Typen: „Menschenpest" mit zylindrischen Stäbchen (höchst virulent!) und „Rattenpest" mit ovoiden Stäbchen. E. GOTSCHLICH[55] konnte aus chronischen Pestfällen (Katzenpest und vereiterter menschlicher Bubo) — neben typischen Pestbacillen — eine vollständig atypische durch eine Reihe von Kulturübertragungen haltbare Varietät herauszüchten, welche — ohne Kenntnis des Fundortes — wohl überhaupt schwerlich je als Pestbacillus erkannt worden wäre und sich fast in allen Merkmalen von der typischen Kultur unterschied: geringere Größe der Bacillen — sehr schnelles Wachstum auf Agar bei 37° in Form schleimiger runder Kolonien ohne den typischen Rand — kein Wachstum auf Gelatine bei 15° — vollständig fehlende Virulenz gegenüber Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen selbst bei kutaner Impfung und bei Anwendung enormer Dosen (10 Agarkulturen subkutan!) — stark verringerte Agglutinabilität; jedoch erzeugt diese abnorme Kultur ein Serum, welches auch typische Pestbacillen, wenn auch in geringerem Grade, spezifisch agglutinierte, und vor allem der atypische Stamm zeigte in einer Anzahl von Kulturen nach mehrwöchentlichem Aufenthalt im Eisschrank spontanen sprungweisen Rückfall auf den normalen virulenten Typus. (NB! Der mögliche Einwand, daß die Ausgangskultur neben dem abnormen Stamm echte Pestbacillen bereits enthalten hätte, wurde dadurch in strengster Weise ausgeschlossen, daß die Impfung der zu den Serumversuchen dienenden Tiere stets mit lebendem Material vorgenommen wurde, wobei [zumal bei den enormen Dosen, bis zehn ganze Kulturen!] etwaige vorhandene Pestbacillen sofort eine tödliche Infektion bewirkt hätten.)

Der Rauschbrandbacillus weist nach SCHATTENFROH und GRASSBERGER[161] zwei scharf unterschiedene Typen auf, die jedoch sowohl spontan ineinander übergehen als auch künstlicher Umzüchtung fähig sind; der eine Typ ist eigenbeweglich, sporenbildend, stark virulent und bildet Buttersäure; der andere ist geißellos, sporenlos, schwächer virulent und zeigt Milchsäuregärung. Auch BREDEMANN[162] konnte eine kokkoide Form des Buttersäurebacillus als ziemlich beständige Abart — auch mit Abweichungen im Gärvermögen und in der Sporulation — herauszüchten. Von Saprophyten, die ein medizinisches Interesse beanspruchen, seien erwähnt die im abnormen Mageninhalt vorkommenden „langen Milchsäurebacillen", welche nach SANDBERG[163] in zwei äußerlich total verschiedenen Typen vorkommen (Kolonien verästelt, lange Stäbchen — Kolonien rund, kurze Stäbchen), die aber doch trotzdem einer und derselben Art angehören; durch Einwirkung von Milchsäure läßt sich der eine in den anderen Typ überführen. — Beim Prodigiosus beobachtete BERTARELLI[86] verschiedene Varietäten und Pathogenität gegenüber Versuchstieren, wobei nicht nur lediglich toxische Wirkung in Betracht kommt, sondern auch eine gewisse Vermehrung der in größeren Mengen injizierten Keime in den Organen stattfindet; durch Tierpassage läßt sich die Fähigkeit der Pigmentbildung wiedererwerben oder steigern, und es lassen sich sogar Rassen züchten, die auch bei Bruttemperatur dauernd Farbstoff bilden. LUCKHARDT[164] und HEFFERAN[165] unterscheiden bei

Prodigiosus deutlich die sprungweise auftretenden Variationen (aus inneren Ursachen) von den allmählichen degenerativen Prozessen; letztere Autorin fand bei vergleichender Untersuchung einer größeren Anzahl von Prodigiosusstämmen verschiedener Herkunft, daß auch hier nicht eine streng einheitliche Art, sondern eine ganze Gruppe von Typen vorliegt, die sich insbesondere durch Vergärung der Zuckerarten sowie durch die Bedingungen für die Farbstoffproduktion unterschieden; was die spezifischen Serumreaktionen anlangt, so ergaben Stämme, die bis vor 50 Jahren aus derselben Ausgangskultur gezüchtet waren, dieselbe Reaktion, während zwischen den übrigen Gliedern der Gruppe sehr komplizierte und zum Teil ganz unregelmäßige Beziehungen betreffs Serumreaktion (z. B. Mangel an Reziprozität) herrschten.

Beim Diphtheriebacillus lassen sich nach Zupnik[166] verschiedene Typen nachweisen, die gewisse konstante Differenzen sowohl morphologisch, wie in der Kolonieform, wie färberisch (nach Gram und M. Neisser), wie endlich auch betreffs der Virulenz aufwiesen, jedoch alle dasselbe spezifische Toxin liefern und durch ein und dasselbe Antitoxin neutralisierbar sind. Manchmal kommen zweierlei Typen in der gleichen Familienepidemie, ja selbst im gleichen Fall vereint vor, wie auch von Schick und Ersettig[167] bestätigt; letztere Autoren fanden auch, daß der eine Typus („glänzend") in alten Kulturen spontan in den anderen („matt") übergeht. — Als saprophytische Wuchsformen des Lepraerregers sehen Deycke und Reschad[168] ihre aus Leprafällen gezüchtete säurefeste Streptothrix leproides, sowie die eben daher gezüchteten Diphtheroideen an, denen durch Milchkultur Säurefestigkeit anerzogen werden kann.

Besonders heiß umstritten ist die Frage der Variabilität der Tuberkelbacillen und insbesondere das Problem der Umzüchtung des einen Typus in den anderen. Betreffs der Charakterisierung der 3 Typen der Warmblüter-TB. (Typ. humanus und Typ. bovinus der Säugetiertuberkulose und Vogeltuberkulose), sowie der Kaltblüter-TB., muß auf den speziellen Teil dieses Handbuches verwiesen werden. Daß alle diese Stämme einheitlichen phylogenetischen Ursprungs sind, darüber kann wohl kein Zweifel bestehen; ebensowenig aber auch andererseits darüber, daß für die Praxis diese verschiedenen Stämme als durchaus scharf charakterisierte und voneinander unabhängige Typen betrachtet werden müssen; vgl. über diesen wichtigsten praktischen Teil der Frage oben S. 153. Hier sei nur auf die Frage der natürlichen Zwischenformen und der künstlichen Umzüchtung zwischen den einzelnen Typen eingegangen; und auch hier sei sogleich vorweg genommen, daß — so interessant diese Frage auch vom theoretischen, allgemein-biologischen Standpunkt aus sein mag, — die Umzüchtung jedenfalls so selten ist, daß sie für die Praxis der Epidemiologie nicht in Betracht kommt; ja, einige der erfahrensten Forscher, wie z. B. Kossel[169] und Weber[170], erachten die Umzüchtung überhaupt noch nicht für einwandfrei bewiesen. Als Fehlerquellen kommen bei solchen Umzüchtungsversuchen hauptsächlich in Betracht, daß es sich schon von Anfang an um eine Mischkultur handeln kann, — oder, bei Passage durch den Tierkörper, daß das betreffende Tier bereits vorher spontan mit demjenigen Typus des TB. infiziert war, den man nachher bei der Herauszüchtung als durch Umzüchtung entstanden anzunehmen geneigt ist; letzterer Einwand trifft insbesondere die Versuche mehrerer Forscher, den Säugetierbacillus durch Verimpfung auf Kaltblüter (Blindschleiche, Frosch, Fisch) zu modifizieren (Möller[58], Bataillon & Terre[59],

Kral & Dubard[31], Lubarsch[60], Sorgo & Suess[174]). Auch konnten mehrere Beobachter, selbst bei monate- bis jahrelangem Aufenthalt eines Typus des TB. in einem fremden Organismus keinerlei Umwandlung beobachten (Weber, Kleine[172], Titze[171], Moriya[173]). Andererseits ist allerdings anzuerkennen, daß negative Versuchsergebnisse — so sehr sie zur Vorsicht betreffend Ausschaltung von Fehlerquellen mahnen — doch nichts beweisen gegen die Möglichkeit einer Umzüchtung, falls diese letztere von anderen Autoren in wirklich einwandfreien Versuchen festgestellt ist; verschiedene Stämme des TB. können eben in sehr ungleicher Weise zur Mutation neigen. Als solche einwandfreie Ergebnisse sind z. B. anzusehen die Umwandlung des Säugetier-TB. in den Vogel-TB. und umgekehrt durch Züchtung in Kollodiumsäckchen innerhalb des dem betreffenden Typus ursprünglich fremden Organismus (Nocard[53]); auch Bang[175] gelang die Umzüchtung des Typ. bovinus in den Typus der Geflügeltuberkulose (durch Verimpfung auf Hühner) und die Rückbildung dieser neu gewonnenen Abart zum ursprünglichen Typus (durch Säugetierpassage) — nicht dagegen die Umbildung des Geflügel-TB. in den Säugetier-TB. Sehr instruktiv — weil dabei zufällige Verunreinigung mit dem anderen Typus ausgeschlossen — sind insbesondere die Fälle, in denen die Umwandlung nicht ganz vollständig, sondern nur im Sinne einer mehr oder minder weitgehenden Annäherung vor sich geht, wie von Kruse[56] zwischen Säugetier- und Hühner-TB., von Sorgo & Suess[174] und Aujetzky[176] zwischen Kaltblüter- und Säugetier-TB. beobachtet. Hier sind ferner die Fälle zu erwähnen, in denen natürliche Uebergangsformen zwischen verschiedenen Typen, insbesondere zwischen dem Typ. humanus und bovinus gefunden worden sind. Solche intermediäre Formen sind von Rabinowitsch[177] aus Affentuberkulose (spontane Infektion), sowie von Eber[178], Fibiger & Jensen[179], Dammann & Rabinowitsch[180], Tatewossianz[181], sowie von der Kgl. Englischen Tuberkulose-Kommission[182] aus menschlichen Tuberkulosefällen gezüchtet worden; meist handelt es sich dabei um Fälle von Drüsentuberkulose, doch konnte Mietzsch[183] auch aus einem Fall von Lungenphthise einen Bacillus des Typ. humanus herauszüchten, der im Gegensatz zu dem charakteristischen Verhalten dieses Typus starke Pathogenität für das Kaninchen zeigte und sich dadurch dem Typ. bovinus annäherte. —

An dieser Stelle sei endlich der von Arloing & Courmont[184] (durch wiederholtes kräftiges Schütteln) künstlich erzeugten Varietät des Tuberkelbacillus gedacht, die sich durch gleichmäßige Trübung der Bouillonkultur, mangelnde Säurefestigkeit der jungen Individuen, geringe Virulenz und eine eigentümliche Beweglichkeit der Bacillen auszeichnet. C. Fränkel[185] konnte diese Angaben im wesentlichen bestätigen, fand jedoch gewisse Verschiedenheiten zwischen den einzelnen auf diese Weise gewonnenen Kulturen (z. B. betreffs Pathogenität für Meerschweinchen); Ficker[186] und Romberg[187] betonen geradezu die große Labilität dieser Kulturen und sind geneigt, hieraus die Widersprüche bei den seitens verschiedener Autoren angestellten Nachprüfungen zu erklären.

Beim Choleravibrio ist, nach den umfassenden Untersuchungen von Kolle, E. Gotschlich, Hetsch, Lentz & Otto[188] die Spezifität und Einheitlichkeit der Art sehr scharf ausgesprochen; als abweichende Stämme sind die von F. Gotschlich[189] bei Mekka-Pilgern in latentem Zustand gefundenen und von E. Gotschlich[55] (s. S. 90 und 190) und Kolle & Meinicke[190] nachgeprüften Choleravibrionen (die sog. spezi-

fischen El Tor-Stämme) anzusehen, die — ebenso wie manche in den letzten Jahren gefundene Cholerastämme aus klinischen Fällen — hämolytisch wirken und außerdem noch ein akut wirkendes Toxin (R. Kraus) bilden (vgl. darüber oben S. 163 und 165); desgleichen die oben erwähnten Stämme, welche lösliche Toxine bilden.

Literatur.

[1] Kruse, Kapitel „Variabilität“ in Flügges „Mikroorganismen“, 3. Aufl., Bd. 1, 475 ff., **1896**. — [1a] Ders., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 36. — [2] Schierbeck, Archiv f. Hyg., Bd. 38, 294. — [3] Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, 397, **1901**. — [4] Kruse & Pansini, ebd., Bd. 11. — [5] Grassberger, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 353, **1898**. — [6] Marmorek, Annales Pasteur, **1895**. — [7] Zenoni, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 10, **1897**. — [8] Guignard & Charrin, C. r. d. l'acad. d. sc. de Paris, T. 105. — [9] Wasserzug, Annales Pasteur, **1888**. — [10] Kübler, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 5, **1889**. — [11] Arloing & Chantre, Arch. d. physiol., Série V, T. 8. — [12] Chauveau & Phisalix, C. r. d. l'acad. d. sc. Paris, T. 120, 801. — [13] Levy & Steinmetz, Arch. f. exper. Pathologie, Bd. 37, 89. — [14] Pasquale, Zieglers Beiträge zur path. Anat., Bd. 12, 449. — [15] Wilde, Inaug.-Diss., Bonn **1896**. — [16] Firtsch, Archiv f. Hyg., Bd. 8. — [17] Metschnikoff, Annales Pasteur, **1894**, Nr. 5 u. 8. — [18] Gruber, Archiv f. Hyg., Bd. 20, 103. — [19] Pasquale, ref. Baumgartens Jahresber., **1894**, 403. — [20] Bordoni-Uffreduzzi & Abba, ref. ebd., **1895**, 984. — [21] Wiltschur, Centralbl f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, 158, **1894**. — [22] Cunningham, ref. Baumgartens Jahresber., **1894**, 355. — [23] Sanarelli, ref. ebd., **1894**, 409. — [24] Friedrich, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 8, 87. — [25] Preisz, Annales Pasteur, **1894**, Nr. 4. — [25a] Bonhoff, Arch. f. Hyg., Bd. 22, 28. — [26] Villinger, ebd., Bd. 21. — [27] Zierler, ebd., Bd. 34, 192. — [28] K. B. Lehmann, ebd., Bd. 34, 198. — [29] Böttcher, Inaug.-Dissert., Würzburg **1897**. — [30] Arloing & Courmont, Z. f. Tuberk. u. Heilk., Bd. 1, 11, **1900**. — [31] Král & Dubard, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 468. — [32] Nakanishi, Münch. med. Wochenschr., **1900**, 680. — [33] v. Hibler, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 602, **1899**. — [34] Geppert, Berlin. klin. Wochenschr., **1889**, Nr. 36; **1890**, Nr. 12. — [35] Dannappel, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 8, 841, **1900**. — [36] Chamberland & Roux, C. r. d. l'acad. d. sc. Paris, T. 96, 1090. — [37] Roux, Annales Pasteur, **1890**. — [38] Behring, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 6, 125; Bd. 7, 181. — [39] Phisalix, Bulletin méd., **1892**, 25; Arch. d. physiol. norm. et path., **1893**, 217 u. 256. — [40] Surmont & Arnould, Annales Pasteur, **1894**, 817. — [41] Bormans, ref. Baumgartens Jahresber., **1895**, 138. — [42] K. B. Lehmann, Münch. med. Wochenschr., **1887**, 485. — [43] Jaeger, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12. — [44] Sanfelice, Annali dell' istituto d'igiene speriment. di Roma, **1892**. — [45] Hueppe & Wood, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 8, 267, **1890**. — [46] Mazuschita, ebd., I. Abt., Bd. 28, 303, **1900**. — [47] Klein, Local Government Reports on Cholera in England, London **1894**, 167. — [48] Kamen, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 417, **1895** — [49] Celli & Santori, ebd., I. Abt., Bd. 15, 789, **1894**. — [50] Nordhook Hegt, Inaug.-Diss., Utrecht **1894**. — [51] Slawyk & Manicatide, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 181, **1898**. — [52] Kurth, ebd., Bd. 28, 432, **1898**. — [53] Zupnik, Berlin. klin. Woch., **1897**, Nr. 40. — [54] de Simoni, Central. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 501, **1900**. — [55] E. Gotschlich, a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 234, **1900**; b) Beil. z. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38, 100. — [56] Nocard, Annales Pasteur, **1898**. — [56a] Kruse, Zieglers Beiträge z. pathol. Anat., Bd. 12, 544. — [57] Dieudonné, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 9, 492. — [58] Möller, Therapeut. Monatshefte, **1898**, November. — [59] Bataillon & Terre, C. r. d. l'acad. d. sc. Paris, **1897**, 1399; **1898**, 538. — [60] Lubarsch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, 191 ff., **1899**. — [61] Galeotti, Lo Sperimentale, **1892**. — [62] de Giaxa & Lenti, ref. Baumgartens Jahresber., **1893**, 363. — [63] Uschinsky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 141. — [64] Wassermann, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 27, **1898**. — [65] Tomaszewski, ebd., Bd. 32, 246, **1899**. — [66] Grotenfeld, Fortschr. d. Medizin, **1889**, Nr. 4. — [67] Rodet & Roux, C. r. soc. biolog., **1891**; Arch. de méd. expér., **1892**; Bulletin méd., **1892**. — [68] Malvoz, ref. Hyg. Rundschau, **1894**, 1. — [69] Schoffer, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 11, 262. — [70] Claussen, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, 325, **1894**. — [71] Schottelius, Festschrift für Kölliker, Leipzig **1887**. — [72] Charrin & Phisalix, C. r. soc. biol., **1892**. — [73] Charrin & Redais, ebd., **1897**, Nr. 27. — [74] Neumann, Archiv f. Hyg., Bd. 30, 1. — [75] Růžička, ebd., Bd. 37, 1. — [76] R. Koch, a) Deutsche med. Woch., **1904**, 1705; b) ebd., **1901**. — [77] Zupnik, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 49, Nr. 3, **1905**. — [78] Burri, Das Tuscheverfahren.

Jena (G. Fischer) **1909**. — [79] M. Neisser, Beil. z. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38, 98, **1906**. — [80] Laubenheimer, Inaug.-Dissert., Gießen **1903**. — [81] Ransom & Kitashima, Deutsche med. Woch., **1898**, 295. — [82] Eisenberg, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 34, Nr. 8, **1903**. — [83] Besserer & Jaffé, Deutsche med. Woch., **1905**, Nr. 51. — [84] Barber, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 23, 223, **1909**. — [85] Cohn, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45. — [86] Bertarelli, Arch. per le scienze med., Vol. 27, 1, **1903**; Centralb. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, 193, **1903**. — [87] Day, ref. ebd., I. Abt., Bd. 38, 784. — [88] Carapele & Gueli, ebd., Orig., Bd. 46, Nr. 7. — [89] Moro, Münch. med. Woch., **1908**, 1053. — [90] Fischer, Ueb. Variola u. Vaccine. Karlsruhe **1892**. — [91] Freyer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 23, 322, **1896** (Lit.). — [92] Loeffler, a) Deutsche med. Woch., **1906**, 1290; b) Beil. z. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38, 101. — [93] Doflein, „Probleme d. Protozoenkunde". I. „Die Trypanosomen". Jena (G. Fischer) **1909**; Ders., Vortr. a. d. Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte Köln, **1908**. — [94] Dunbar, „Zur Frage der Stellung d. Bakterien, Hefen u. Schimmelpilze im System". München u. Berlin (Oldenburg) **1907**. — [95] Lehmann & Neumann, Grundriß u. Atlas d. Bakterienkunde. — [96] Kolle & Gotschlich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, **1903**. — [97] Mühlmann, Arch. f. Hyg., Bd. 69, **1908**. — [98] Amalgia, ebd., Bd. 59, Nr. 2. — [99] Kolle, Klin. Jahrb., **1903**, Bd. 11. — [100] Baerthlein, a) Berl. klin. Woch., **1911**, Nr. 9; b) Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 36, Nr. 4. — [101] Kirstein, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, 254. — [102] Pfersdorff, Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 8, 79, **1904**. — [103] Shiga, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 75. — [104] Stinelli, Rif. med., Vol. 25, Nr. 31, **1909**. — [105] R. Kraus, Wien. klin. Woch., **1905**, Nr. 39; **1906**, Nr. 22; **1909**, Nr. 2; Beil. z. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38, 84 ff.; R. Kraus & Pribram, ebd., Orig., Bd. 41, Nr. 1/2; R. Kraus & Prantschoff, ebd., Bd. 40, Nr. 3/4, **1906**; R. Kraus & Fukuhara, Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 3, 33, **1909**. — [106] Schumacher, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, Nr. 1, **1906**. — [107] Mühlens & v. Raven, ebd., Bd. 55, 113, **1906**. — [108] Neufeld & Haendel, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 26. — [109] Zonchello, Ann. d'igien. speriment., Vol. 19, 1, **1909**. — [110] Zangemeister, Deutsche med. Woch., **1909**, Nr. 10/11. — [111] Lüdke & Polano, Münch. med. Woch., **1908**, Nr. 1. — [112] Natvig, Arch. f. Gyn., Bd. 76, 800. — [113] M. Neisser, Beil. z. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38, 98, **1906**. — [114] Massini, Arch. f. Hyg., Bd. 61, 250. — [115] Burk, ebd., Bd. 65, 235. — [116] Sauerbeck, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 50, Nr. 6. — [117] Kuwabara, ref. ebd., Bd. 42, 135, **1909**. — [118] Ders., Beil., ebd., Ref., Bd. 42. — [119] Zlatogoroff, ebd., Orig., Bd. 48, Nr. 5. — [120] Barrenscheen, ebd., Orig., Bd. 50, Nr. 2. — [121] Haendel & Woithe, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 34. — [122] Shibayama, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 38, Nr. 4, **1905**. — [123] Kister & Schumacher, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, Nr. 1, **1905**. — [124] Behring & Ransom, Deutsche med. Woch., **1905**. — [125] Brau & Denier, C. r. rend. ac. sc. Paris. mars **1906**. — [126] Salimbeni, Ann. Inst. Pasteur, **1908**, 172. — [127] Meinicke, Jaffé & Flemming, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, 416, **1906**. — [128] Markl, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 42, 380, **1906**. — [129] Crendiropoulos, in M. A. Ruffer, Scientific reports by membres of the medical staff. Sanitary Maritime & Quarantine Council of Egypt. Alexandrie **1906**. [130] Besche & Kon, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, 161. — [131] Schereschewsky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 49, 72, **1909**. — [132] Ghon, Wien. klin. Woch., **1907**, 1277. — [133] Arkwright, Journ. of Hyg., Vol. 9, Nr. 1, **1909**. — [134] Friese & Müller, Klin. Jahrb., Bd. 20, Nr. 3, **1909**. — [135] Dopter, C. r. soc. biol. Paris, T. 66., Nr. 25, **1909**. — [136] Kolle & Wassermann, Klin. Jahrb., Bd. 15, **1906**. — [137] Preisz, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 47, Nr. 5. — [138] Friedberger & Moreschi, Berl. klin. Woch., **1905**, Nr. 45. — [139] T. Ernst, Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exp. Therapie Frankfurt, **1908**, Nr. 4. — [140] Faroy, C. r. soc. biol. Paris, T. 64, Nr. 22, **1908**. — [141] Mandelbaum, Münch. med. Woch., **1907**, Nr. 36; **1908**, Nr. 1. — [142] Gross, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 47, 519. — [143] Russovici, ref. Hyg. Rundsch., **1909**, 536. — [144] Petruschky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 6, Nr. 23, **1889**; Bd. 19, Nr. 6/7, **1896**; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, **1902**. — [145] Doebert, Arch. f. Hyg., Bd. 52, 70, **1905**. — [146] Terburgh, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 40, Nr. 2, **1905**. — [147] Berghaus, Hyg. Rundsch., **1905**, Nr. 15 u. 23 (Lit.). — [148] Trommsdorff, Münch med. Woch., **1905**, Nr. 35. — [149] Laforgue, C. r. soc. biol., T. 65, Nr. 26, **1908**. — [150] Piorkowski, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 43, 755. — [151] Altschüler, Münch. med. Woch., **1904**, Nr. 20 (Lit.). — [152] Conradi, ebd., **1905**, Nr. 38. — [153] Boit, Einf. u. sichere Identif. d. Typh. bac. Jena (G. Fischer) **1905**. — [154] Kruse, Deutsche med. Woch., **1907**, Nr. 8/9. — [155] Shiga, a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 75; b) ebd., Bd. 41, **1902**. — [156] Leiner, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 43, 783. — [157] Willmore, Journ. path. and bact., **1909**. — [158] Amako, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 93. — [159] Lentz, ebd., Bd. 43, **1903**. — [160] Klein, Report Med. Offic. Local Gov. Board, **1909**, Nr. 32,

399. — [161] Schattenfroh & Grassberger, Münch. med. Woch., **1901**, Nr. 50. — [162] Bredemann, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 23, 405. — [163] Sandberg, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 51, Nr. 1/2. **1903**. — [164] Luckhardt, Inaug.-Diss. Freiburg i. Br., **1901**. — [165] Hefferan, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 11, **1903**; ebd., I. Abt., Bd. 41, Nr. 5, **1906**. — [166] Zupnik, Prag. med. Woch., **1902**, Nr. 30—34. — [167] Schick & Ersettig, Wien. klin. Woch., **1903**, Nr. 35. — [168] Deycke & Reschad, Deutsche med. Woch., **1905**, Nr. 14/15; **1907**, Nr. 3. — [169] Kossel, Deutsche med. Woch., **1908**, 177; Sammelreferate, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 41 u. Bd. 53, **1909**. — [170] Weber, Tuberkulose, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Nr. 3—9, **1905—1908**. — [171] Titze, ebd., Nr. 9, **1908**. — [172] Kleine, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, 495, **1906**. — [173] Moriya, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 45, Nr. 4, **1907**; Bd. 51, Nr. 5, **1909** (Lit.). — [174] Sorgo & Suess, ebd., Orig., Bd. 43, 422. — [175] Bang, ebd., Bd. 46, 461. — [176] Aujezky, ebd., Bd. 42, 397. — [177] Rabinowitsch, Deutsche med. Woch., **1906**, 866. — [178] Eber, Zeitschr. f. Inf. d. Haustiere, **1908**, 379; Münch. med. Woch., Nr. 3, **1910**. — [179] Fibiger & Jensen, Berl. klin. Woch., **1908**, Okt. u. Nov. — [180] Dammann & Rabinowitsch, Deutsche tierärztl. Woch., **1908**, 4. Juli. [181] Tatewossianz, Arb. a. d. path. Inst. Tübingen, Bd. 6, 1, **1908**. — [182] Royal Comm. of tuberculos. London, Second. interim. Report, London **1907**; ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bde. 39, 40, 41, 42. — [183] Mietzsch, ref. bei H. Kossel, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 46, 1, **1910**. — [184] Arloing & Courmont, Ber. üb. d. Kongreß z. Bekämpfung d. Tub. als Volkskrankh., Berlin **1899**, 229. — [185] C. Fränkel, Hyg. Rundsch., **1900**, Nr. 13. — [186] Ficker, Zeitschr. f. Tuberk. u. Heilstättenwesen, Bd. 2, Nr. 4, **1901**. — [187] Romberg, Deutsche med. Woch., **1901**, Nr. 18/19. — [188] Kolle, E. Gotschlich, Lentz, Hetsch & Otto, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, **1903**. — [189] F. Gotschlich, ebd., Bd. 53, Nr. 2, **1906**. — [190] Kolle & Meinicke, Klin. Jahrb., Bd. 15, Nr. 1—3, **1905**.

Allgemeine Biologie. II. Abschnitt.
Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien im infizierten Organismus. — Infektionswege.

M. Kurze Skizzierung des Gebietes. — Infektionswege.

Die Lebensverhältnisse der pathogenen Mikroorganismen im infizierten Organismus stellen den für den Arzt wichtigsten Teil der Biologie dar. Ein großer Teil der einschlägigen Fragen kann hier nicht behandelt werden, weil einer Reihe der folgenden speziellen Abschnitte vorbehalten. Hier beschränken wir uns lediglich auf das Verhalten und Vorkommen der Krankheitserreger *selbst* im infizierten Organismus; wir haben die Wege kennen zu lernen, auf denen die Keime in den Körper einbrechen, desgleichen die Wege, auf denen sie wieder ausgeschieden werden, endlich zu untersuchen, unter welchen Verhältnissen die pathogenen Keime im Körper selbst oder auf seinen Oberflächen vorhanden sein können, ohne Infektion zu verursachen. Diese Betrachtungen, im Verein mit dem folgenden Abschnitt, geben ein vollständiges Bild von dem Kreislauf der pathogenen Bakterien in der Natur, und von und zum infizierten Organismus. — Diese Betrachtung der *Infektionswege*, die uns hier beschäftigt, macht aber nur einen Teil des Gebietes aus, welches über die biologischen Verhältnisse der Krankheitserreger im infizierten Organismus handelt; einen anderen Teil stellen z. B. die *Bedingungen zum Zustandekommen der Infektion* (individuelle Disposition — pathogene Wirkung des Erregers — Virulenz und Virusmenge) dar, worüber man die Abschnitte „Spezifität“, „Wesen der Infektion“ vergleichen wolle. Weiterhin kommen die *durch die Krankheitserreger* im Organismus *geschaffenen pathologischen Ver-*

änderungen in Betracht (vgl. Abschnitte „Toxine" und „Reaktion"); endlich wird die Gegenwehr des Organismus in den dem Studium der Immunitätsfragen gewidmeten Abschnitten eingehend behandelt.

N. Eintrittspforten der Infektion.

I. Eindringen der pathogenen Keime von seiten der äußeren und inneren Körperflächen. 1. Die äußere Haut stellt, wenn sie sich in unverletztem Zustand befindet, dem Eindringen pathogener Keime einen mächtigen Widerstand entgegen; dieser Widerstand beruht im wesentlichen auf mechanischen Momenten (Undurchdringlichkeit und schwierige Benetzbarkeit der obersten verhornten Epithelschichten!) und erscheint nicht wunderbar, wenn man sich der physiologischen Tatsache erinnert, daß die äußere Haut auch der Resorption der meisten chemischen Stoffe eine Schranke entgegensetzt. Doch ist dieser Schutz kein vollständiger: etwaige bakterielle Eindringlinge werden dann in den nächsten Lymphdrüsen abgefangen (Perez[16] und Simoncini[16]). Normalerweise findet bei der säugenden Frau Eindringen von Staphylokokken, besonders des Staph. pyog. albus, durch die Ausführungsgänge der Brustwarze in die Milchgänge statt, ohne daß jedoch hierdurch infektiöse Prozesse zustande kommen; vgl. über den Bakteriengehalt der Frauenmilch S. 217f. — Wird infektiöses Material energisch in die Haut eingerieben (was besonders gut gelingt, wenn mit einer Salbe vermischt), so können die Bakterien in die Ausführungsgänge der Haarbälge, der Talg- und Schweißdrüsen geraten und von da aus infektiöse Prozesse erzeugen. So konnten Garrè[1] und Schimmelbusch[2] durch Einreiben von Kulturmassen des Staphylococc. pyogen. aur. in ihre eigene gesunde Haut typisch Furunkel erzeugen; bei Anwendung verdünnter Kulturaufschwemmungen erhielt Bockhart[3] Impetigopusteln. Auch für Rotz und Milzbrand, sowie für den Mäuseseptikämiebacillus und den Bacillus der Ribbertschen Darmdiphtherie gelingen solche Versuche, (Roth[4], Maschnoff[5], Babes[6a], Wasmuth[7], Kondorski[8]). Besonders wichtig ist die zuerst von der österreichischen Pestkommission[9] gefundene Tatsache, daß Pestbacillen, auf unverletzter Haut von Meerschweinchen verrieben, stets tödliche Infektion bewirken; es ist hierzu nicht einmal erforderlich, daß die Haut rasiert sei; vorsichtiges Abschneiden der Haare mit der Schere, wobei auch die kleinsten Verletzungen vermieden werden können, genügt ebenfalls. Kolle[10] zeigte, daß selbst Kulturen, die nach anderen Prüfungsmethoden sich als ganz avirulent erwiesen, bei dieser, dem natürlichen Infektionsmodus beim Menschen nachgebildeten Applikation stets positives Resultat ergeben und daß demnach die genannte Methode eines der feinsten diagnostischen Hilfsmittel darstellt.

Auch Tuberkelbacillen vermögen durch die unverletzte (unrasierte) Haut einzudringen, wie zuerst von Babes[6b] und später insbesondere von C. Fränkel[11] (Lit.) nachgewiesen wurde. Das gleiche gilt von Recurrens-Spirochäten (Nathan-Larrier[12]), die wahrscheinlich ebenso wie Ankylostomum- (Looss[13]) und Filarialarven (Fülleborn[14]) dank ihrer Eigenbewegung aktiv in die Haut eindringen, während Bakterien wohl durch die Ausführungsgänge der Hautdrüsen aufgenommen werden.

2. Von besonderer Wichtigkeit für den praktischen Arzt sind die Verhältnisse der Infektion von Wunden aus. Gerade die kleinen, nicht genügend beachteten Wunden und Kontinuitätstrennungen sind recht häufig der Ausgangspunkt von Infektionen; besonders bei Bubonenpest scheint die Ansteckung meist auf diesem Wege zu erfolgen, und ist daher die Eintrittspforte des Virus nur selten nachweisbar. Starke blutende Hautwunden sind weniger gefährlich (von Urban[15] speziell für tuberkulöse Infektion nachgewiesen), indem oft die uns oberflächlich anhaftenden Keime durch das vorquellende Blut hinweggespült werden. Ist aber einmal Eindringen in die offenen kleinen Blutgefäße erfolgt, so geht dann die Resorption der Keime sehr rasch vor sich. Schimmelbuch[19] wies nach, daß schon 10 Minuten nach Milzbrandinfektion einer am Schwanzende der Maus angelegten frischen Schnittwunde, die Milzbrandbacillen in den inneren Organen nachweisbar waren, und daß die Amputation des Schwanzes schon nach dieser kurzen Frist das Tier nicht mehr zu retten vermochte. Analoge Resultate erhielt Noetzel[17] und Pawlowsky[18]; ersterer Autor zeigte überdies, daß auch bei völliger Ausschaltung der Lymphbahn doch ausnahmslos Infektion auf dem Blutwege erfolgte; hiermit fällt die Annahme Halbans[19], der gerade die Verschleppung auf dem Lymphwege als den normalen Infektionsmodus statuiert hatte, eine Annahme, die übrigens schon durch die außerordentliche Schnelligkeit, mit der die Resorption von Wunden aus erfolgt, recht unwahrscheinlich geworden war. — Eine ausschlaggebende Rolle spielt bei der von Wunden ausgehenden Infektion der Gewebsdruck (Friedrich[20]); ist jede örtliche Druckdifferenz aufgehoben (verwundeter Mäuseschwanz in Aufschwemmung von Milzbrandbacillen eintauchend), so erfolgt keine Verschleppung des Virus in die Blut- oder Lymphbahn; daher der Nutzen der offenen Wundbehandlung und der Drainage von Wunden. Die Keime bleiben unter solchen Umständen bis zu 6 Stunden an der Oberfläche der Wunde liegen; daher ist in dieser ersten Zeit durch eine Anfrischung der Wunde, bei der etwa 2 Millimeter tief das Gewebe abgetragen wird, eine Allgemeininfektion zu verhüten (Friedrich[20]). Den eingedrungenen Keimen tritt übrigens im Gewebe selbst noch der binnen 2—4 Std. gebildete Schutzwall der Leukocyten entgegen (Kisskalt[21], Giani[22]); letzterer Autor sah eine nachträgliche Milzbrandinfektion der Wundefläche nur in einem Drittel der Fälle angehen. — Daß schwere Gewebsläsionen eine Infeftion der Wunde begünstigen, ist aus der alltäglichen chirurgischen Erfahrung bekannt und auch experimentell von Linser[23] (sowie von Roncali[24] speziell für offene Knochenfraktion) erwiesen; insbesondere begünstigen Blutergüsse (Hämatome) erheblich das Zustandekommen von Tetanus (Strick), sowie auch von Pneumokokken-Infektion (Dorst[26]). — Fremdkörper können die Wundinfektion teils durch mechanische, teils durch chemischen Reiz begünstigen, üben aber in der Regel keinen erheblichen Einfluß auf (Gaffky[26]). — Wunden, die bis ins subkutane oder Muskelgewebe gehen, sind gefährlicher, als solche, die nur die Haut ritzen, indem im ersteren Falle die Infektion vom lockeren subkutanen oder Muskelgewebe aus leichter zustande kommt als innerhalb der sehr straffen Cutis.

Die Beschaffenheit der Wunde ist, neben der Infektionsgelegenheit, mitbestimmend auf die Art der sich in der Wunde

ansiedelnden pathogenen Keime; in offenen, der Luft leicht zugänglichen Wunden können die pathogenen Anaëroben sich nicht ansiedeln, während diese Gefahr für tiefe Stichwunden besteht, in welche der Sauerstoff der Luft nur schwierig oder gar nicht eindringen kann. Die Zahl derjenigen Bakterienarten, welche Wundeiterungen erzeugen können, ist relativ beschränkt. — Ganz besondere Verhältnisse bieten die Schußwunden dar; Versuche mit den modernen Mantel geschossen haben ergeben, daß das Projektil Teilchen der den betr. Körperteil bedeckenden Kleidung in den Schußkanal mit hinein reißt und Fäserchen der Kleidung bis in die scheinbar völlig unverletzte Umgebung des Schußkanals hinein versprengt (vgl. Abschn. V.); die älteren Weichbleigeschosse brachten solche Versprengung (oft genug infektiöser) Partikeln in die Umgebung nicht zustande. Hiernach ist es auch durchaus unmöglich, Schußwunden, weder vermittelst Thermokauter noch durch chemische Desinfizientien, ausreichend zu desinfizieren (MÜLLER[29], KOLLER[30]). — Schorfe durch Aetzung mit 10-proz. Höllenstein- oder Kupfersulfatlösung oder konz. Liquor ferri sesquichlorati (COHN[27]), sowie durch Chlorzink (BRÖSE[28]) erzeugt, gewähren bei Tieren Schutz gegen Infektion mit Milzbrand, Diphtherie und Hühnercholera; Aetzschorfe durch 7-proz. Lösung milchsauren Silbers sind der Infektion gegenüber machtlos; letzteres bestätigt TEN BRINK[31] auch für Brandschorfe (im Peritoneum), die das Eindringen des Staphylococcus pyogen. nicht zu hindern vermochten. — Besondere Bedeutung für die allgemeinen septischen Erkrankungen beim Neugeborenen hat die Infektion der Nabelwunde; zusammenfassende Darstellung bei EHRENDORFFER[32]; bei künstlichen Infektionsversuchen mit Staphylokokken an Tieren konnte BASCH[33] nur örtliche Prozesse, nie Fortschreiten längs der Nabelgefäße oder gar Allgemeininfektion hervorrufen. —

Im Gegensatz zu der von frischen Wunden aus drohenden Infektionsgefahr, setzt das (unverletzte) Granulationsgewebe dem Eindringen pathogener Keime einen unüberwindlichen Widerstand entgegen. Experimentelle Milzbrandinfektion konnte weder von alten eiternden Wunden (SESTINI[34]) noch durch Inejktion in geschlossene Abszesse (BERGONZINI[35]) erzeugt werden. Die Widerstandsfähigkeit des unverletzten Granulationsgewebes (AFANASSIEFF[36], NOETZEL[37], JÜRGELUNGS[38] und PAWLOWSKY[18]b) beruht wesentlich auf mechanischen Ursachen; die oberflächliche Zellschicht hält die Keime ebenso sicher zurück wie die Epidermis, auch findet mechanisches Fortschwemmen der Keime durch Wundsekret statt. —

3. Im äußeren Gehörgang ist einmal eine primäre croupöse Entzündung (durch Bac. pyocyaneus) beobachtet (HELMAN[39]). — Die normale Paukenhöhle ist keimfrei (PREYSING[40]a).

4. An der Conjunctiva kommen örtliche Infektionen sehr häufig vor; vgl. das spezielle Kapitel von AXENFELD, Bakteriologie in der Augenheilkunde. Als Erreger führt UHTHOFF[41] an: Gonococcus, Pneumococcus, Bac. Koch-Weeks, Streptococc. pyogenes, Staphylococc. pyogenes, die Pseudogonokokken akuter Follikularkatarrhe, den Diphtheriebacillus, den Diplobacillus Morax; vielleicht gehört dazu auch der Ozaenabacillus. Ferner beschreibt GELPKE[42] ein Bacterium septatum als Erreger des „Schwellungskatarrhs"; besonders wichtig ist die Beobachtung C. FRÄNKELS[43], daß auch der Meningococcus als Erreger eiteriger Conjunctivitis mit diphtherischem Belag

auftreten kann. Ein Fall primären Milzbrands wird von Schütte[44] berichtet (Milzbrandblut ins Auge gespritzt!), im allgemeinen scheint (nach den Tierversuchen von Brusaferro[49] und Galtier[50] am Meerschweinchen) die Conjunctiva sehr resistent gegen Milzbrandinfektion zu sein. Fälle primärer Conjunctivaltuberkulose bei Pröscher[45], Bode[46] (daselbst Literatur!), Eyre[47], Remlinger[48]. In völlig unverletztem Zustande scheint die Conjunctiva gewissen Erregern gegenüber sich refraktär zu verhalten, wie Braunschweig[49] für Milzbrand, Hühnercholera, Tetragenus, Staphylococc. pyogen. feststellte; doch konnte Conté[51] für Hühnercholera dies nicht bestätigen. Der Gonococcus ist unzweifelhaft auch für die völlig intakte Bindehaut pathogen; das gleiche gilt nach Braunschweig[52], Ribbert[53], Roth[4] für den Bacillus der Darmdiphtherie des Kaninchens. Besonders wichtig ist die von der Deutschen Pestkommission[54] festgestellte Tatsache, daß die völlig intakte Bindehaut der grauen Ratte äußerst empfänglich für Pestinfektion ist; die leiseste Berührung mit einer Spur infektiösen Materials genügt, um tödliche Infektion hervorzurufen; vgl. auch Kolle[10]. Auch für das Virus des Rotzes und der Hundswut (Conté[51], Galtier[55]) ist die Conjunctiva durchlässig. Für die vom Bindehautsack aus gelingenden Allgemeininfektion ist zu beachten (Römer[56]), daß als Eintrittspforte wahrscheinlich nicht die Conjunctiva an sich in Betracht kommt (die sowohl durch ihren automatischen Bau als auch durch die Tränenflüssigkeit geschützt ist), sondern vielmehr die Nasenschleimhaut, auf welche die Erreger durch den Tränennasenkanal von den Tränen abwärts geschwemmt werden. Für örtliche Infektionen der Conjunctiva wirken als prädisponierende Momente, die durch Staub gesetzten feinsten Epithelverletzungen.

5. An der Cornea kommen häufig örtliche infektiöse Prozesse, Geschwüre vor, meist veranlaßt durch die gewöhnlichen Eiterkokken und den Gonococcus, auch durch den Pneumococcus (Uhthoff[41]). Weiterschreiten des infektiösen Prozesses ist in dem starren gefäßlosen Gewebe der Cornea sehr erschwert, so daß sie als Eintrittspforte für Allgemeininfektion praktisch nicht in Betracht kommt (G. Frank[57]); nur bei Verimpfung sehr reichlichen Materials gelang am Kaninchenauge die (auch dann noch immer sehr langsam verlaufende!) Infektion mit Milzbrand (Straus[58]) und Mäuseseptikämie (Löffler[59]). Die wirksamste Schutzwehr stellt auch die Membrana Descemeti dar; nach Verletzung derselben erfolgt rasches Eindringen ins Innere des Auges (Dolganoff und Sokoloff[506]).

6. Der Nasenrachenraum stellt eine ganz besonders gefährliche Eintrittspforte für verschiedene Infektionskrankheiten dar, teils wegen seiner lockeren, an manchen Stellen durch lymphatische Einlagerungen (Rachentonsille) besonders empfänglichen Schleimhaut, teils infolge des eigenartigen anatomischen Baues. Schon die überaus große Oberfläche, die der Nasenrachenraum mit seinen Muscheln und mit den zahlreichen Nebenhöhlen (Highmorshöhle, Stirn-Siebbein- und Keilbeinhöhlen) der Infektion bietet, — und die zahlreichen verborgenen Winkel und Falten, in denen pathogene Keime sich lange Zeit latent erhalten können, stellen für das Zustandekommen der Infektion sehr begünstigende Momente dar. Ferner kann sich die Infektion vom Nasenrachenraum aus sehr leicht in gefahrdrohender Weise verbreiten, so insbesondere durch die Siebbeinplatte auf die

Meningen (wie das bei der epidemischen Cerebrospinal-Meningitis geradezu die Regel ist (vgl. auch den Milzbrandfall RISELS[108], wo die Infektion entlang den Lymphscheiden des Olfactorius eingedrungen war) und selbst auf das Gehirn (STOERK[107]), — ferner sehr häufig durch die Ohrtrompete in die Paukenhöhle (PES und GRADENIGO[109] und PREYSING[40b]) und sogar bis ins Labyrinth (MOOS[510]). Daß umgekehrt auch der Nasenrachenraum sekundär von seiten der Conjunctiva durch den Tränennasengang infiziert werden kann, ist schon oben erwähnt. — Die experimentelle Pestinfektion gelingt bei Ratten von der Nasenschleimhaut aus sehr leicht; es genügt, eine minimale Menge infektiösen Materials in die Nasenöffnungen einzubringen, um mit Sicherheit tödliche Pestinfektion zu erzielen. Ganz neuerdings gelang FLEXNER & LEWIS[111] die Uebertragung des filtrablen Virus der Poliomyelitis (spinalen Kinderlähmung) auch auf die Nasenschleimhaut bei Affen. — Für Lepra stellt die Nasenschleimhaut nach LAURENT, JEANSELMIER, STICKER[112], KOLLE u. a. geradezu die typische Lokalisation des Primäraffektes dar, gleiches gilt für Rotz. Desgleichen stellen die Rachenorgane die häufigste Eintrittspforte der durch Streptokokken verursachten septischen Erkrankungen dar, während bei der Staphylokokkensepsis die Eintrittspforte meist in der Haut zu suchen ist (LENHARTZ[116]). — Die Erreger der gemeinsten infektiösen Erkrankung der Nasenschleimhaut, der Coryza, sind noch nicht ermittelt; betr. die Aetiologie der Ozaena vgl. die Arbeiten von ABEL[113] und SIMEONI[114]. — Ein bedeutsames Schutzmittel gegen das Eindringen der meisten pathogenen Keime besitzt die Nasenschleimhaut in dem bakteriziden Vermögen ihres Sekrets; nach WURTZ & LERMOYÉZ[115] sollen selbst Milzbrandsporen im menschlichen Nasensekret binnen 3 Stunden absterben. So erklären sich die negativen Resultate experimenteller Infektion der Nasenschleimhaut mit den gewöhnlichen Septikämieerregern (ROTH[4], RIBBERT[53]), von denen nur der Bacillus der Darmdiphtherie des Kaninchens einzudringen vermochte.

7. Die Mundhöhle ist unter gewöhnlichen Verhältnissen sowohl durch ihr sehr resistentes Pflasterepithel als auch durch die bakteriziden Eigenschaften des Speichels gegen Infektion geschützt; nach SANARELLI[117] werden nur der Diphtheriebacillus und der Pneumococcus von der letzteren schädigenden Wirkung nicht betroffen; die baktericide Wirksamkeit wird von EDINGER[118], MÜLLER[119] und MARTINOTTI[120] auf die im Speichel enthaltenen antiseptisch wirksamen Rhodanate zurückgeführt. Die experimentelle Infektion gelingt selbst mit dem sonst so invasiven Bacillus der Darmdiphtherie der Kaninchen nicht. Beim Neugeborenen, mit seinem zarteren Epithel, vermag der Gonococcus eine gutartige primäre Affektion der Mundhöhle zu erzielen (KAST[60], AHLFELD[61]). — Ueber die Aetiologie jener so überaus gefährlichen Infektionen der Mundhöhle, der Noma und der Angina Ludovici, ist nichts Sicheres bekannt; Bedingung zu ihrem Zustandekommen scheint Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit, schlechter Ernährungszustand u. dgl. zu sein. — Bei Vorhandensein von Verletzungen können in der Mundhöhle die verschiedensten Infektionen zustande kommen; so stellt die Mundhöhle die typische Lokalisation für Aktinomykose dar; so nehmen unter den extragenitalen Primäraffekten der Syphilis diejenigen der Lippen und der Mundschleimhaut der Häufigkeit nach die erste Stelle ein. (Uebertragung durch Küssen!) Besonders wichtig ist die Be-

obachtung Kolles[10], daß bei der natürlichen Uebertragung der Pest unter den Ratten (wobei die an Pest verendeten Tiere von den übrigen angefressen werden) sehr häufig nicht in der Darmschleimhaut, sondern in der Mundhöhle die Eintrittspforte zu suchen ist (Submaxillarbubonen) — Von Zahnextraktionswunden aus kann tödliche septische Infektion ausgehen (Port[62], Ossowski[121]).

In der Mundhöhle stellen ganz besondere Prädilektionsstellen für das Eindringen der verschiedensten Infektionserreger (Diphtherie, Streptokokken) die Tonsillen dar; die Eigenheiten ihres anatomischen Baues (tief zerklüftete, lockere und von lymphatischen Elementen durchsetzte Schleimhaut) lassen das leicht erklärlich erscheinen. Oefters stellen die Mandeln die Eintrittspforte für Pest, kryptogenetische Septikämie (Hartge[63], Stoicescu & Babes[64], Jessen[65], Heilmeier[122], Kleiminger[123]), sowie akute infektiöse Osteomyelitis (Herzog & Krautwig[66]) dar; auch von kleinen chronischen Tonsillenabszessen (wie sie meistens ganz unbeachtet bleiben) können solche schwere Allgemeininfektionen ausgehen (Treitel[67]).

Hier sei noch insbesondere auf die in den letzten Jahren lebhaft diskutierte Frage der Entstehung der Tuberkulose von der Mundhöhle und den Tonsillen aus eingegangen. Als Seltenheit sei zunächst das Eindringen von TB. durch kariöse Zähne erwähnt; über einen durchaus einwandfreien Fall dieser Art berichtet Partsch[124]. Primäre Tuberkulose der Gaumentonsillen ist selten (Bandelier[125], Ito[126], v. Scheibner[68], vergleiche auch bei Friedmann & Kempner[69]) und spielt für die Entstehung der Lungenphthise keinerlei irgend in Betracht kommende Rolle, entgegen der Annahme von Goerdeler[127]. Auch die Rachentonsille ist nur sehr selten primär tuberkulös erkrankt (ein Fall bei Ivens[127b]). Nun wäre es ja aber möglich, daß der TB., ohne an der Eintrittspforte in der Mundhöhle eine merklich pathologische Veränderung zu hinterlassen, dennoch häufig genug auf diesem Wege eindringt und erst in den nächsten Lymphdrüsen Krankheitsherde setzt; für die Entstehung der „skrofulösen Drüsen“ am Halse durch Schmutz- und Schmierinfektion bei Kindern (Volland[128]) ist dies sicher auch der am häufigsten betretene Infektionsweg. Manche Autoren wollten auch die Entstehung der Lungentuberkulose auf lymphogenem Wege seitens des Nasenrachenraumes über die Halslymphdrüsen und Bronchialdrüsen erklären (Aufrecht[129], Goerdeler[127], v. Behring[130]), oder sogar auf direktem Wege durch Transport seitens der Lymphgefäße des Halses direkt in das Lungengewebe mit Umgehung der Bronchialdrüsen und durch pleurale Verwachsungen an der oberen Thoraxapertur (M. Wassermann[131], Beckmann[132]); doch sind diese Hypothesen über die lymphogene Entstehung der Lungentuberkulose nicht mehr haltbar, seitdem durch die sorgfältigen anatomischen Untersuchungen von Beitzke[133] und Most[134] erwiesen, daß — wenigstens beim Menschen — ein Lymphweg, wie ihn diese Hypothese postuliert, überhaupt nicht existiert; der Lymphstrom von den oberen Atmungswegen geht nicht zu den Bronchialdrüsen, sondern in die Vena cava sup. — Ueber die Stellung der Bronchialdrüsen im Lymphgefäßsystem vgl. auch weiter unten).

8. Für das Verständnis des Zustandekommens der Infektion von seiten der tieferen Luftwege und speziell der Lungen sind die Arbeiten Flügges[70] und seiner Schüler von grundlegender

Bedeutung geworden, und insbesondere ist durch diese experimentellen Untersuchungen der unumstößliche Beweis geliefert, daß die Lungentuberkulose fast immer auf aërogenem Wege, durch direkte Aufnahme der Tuberkelbacillen mit dem Inspirationsluftstrom zustande kommt. Vgl. hierüber auch noch im Kapitel „Die Luft als Infektionsquelle" (S. 224 ff.); hier werden diese Versuche nur insoweit besprochen, als sie sich auf die Eintrittspforte der Infektion beziehen. Aus zahlreichen Inhalationsversuchen geht hervor, daß sowohl Staub (ARNOLD[73]) als auch Schimmelpilzsporen (HILDEBRANDT[74], BALLIN[70]), wie auch endlich Bakterien (und zwar sowohl trocken verstäubt als auch in Form feinster Tröpfchen versprüht) (BUCHNER[75], WYSSOKOWITSCH[66], NENNINGER[70], PAUL[77], FICKER[78]) mit dem Luftstrom bis in die peripheren Teile der Lunge gelangen. Praktisch wichtiger noch sind die Resultate von LASCHTSCHENKO[70] und HEYMANN[70] über das Zustandekommen einer tuberkulösen Infektion an Meerschweinchen durch Anhusten seitens phthisischer Personen. Nun waren von SÄNGER[79], BUTTERSACK[80], SCHOSSMANN & ENGEL[135] u. a. (Literatur bei BALLIN und REICHENBACH) prinzipielle Bedenken gegen die Möglichkeit eines solchen Transports von Keimen durch die vielfach gewundenen engen Luftwege erhoben worden, andererseits war von CALMETTE und seinen Schülern VANSTEENBERGHE & GRYSEZ[136] die Hypothese aufgestellt worden, daß die in den Lungen nach Inhalation gefundenen körperlichen Teilen (inkl. Mikroben) nicht auf direktem aërogenen Wege dahin gelangt seien, sondern auf einem Umwege durch Lymphtransport nach Resorption durch die Darmschleimhaut. Gegenüber diesen Einwänden ist nun durch die neuesten Versuche von BALLIN und HEYMANN mittelst direkter mikroskopischer Kontrolle unmittelbar nach der Inhalation über allen Zweifel festgestellt worden, daß die inhalierten Keime mit dem Luftstrom selbst bis in die Lungenalveolen eindringen, und zwar zu einer Zeit, in der eine Resorption seitens des Darmes noch nicht erfolgt sein konnte, da sich die Bronchialdrüsen noch als keimfrei erwiesen. Auch haben zahlreiche Nachprüfungen der CALMETTEschen Versuche (Literatur bei BALLIN) ergeben, daß der Uebergang verfütterter Tuberkelbacillen ins Blut durchaus nicht leicht noch rasch erfolgt. In dieser Beziehung hat insbesondere die Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse beim Vergleich der aërogenen und intestinalen Infektion Licht in die vorher recht verworrene Situation gebracht.

FINDEL[70] weist in seiner kritisch-experimentellen Studie (daselbst Literatur!) — aus FLÜGGES Institut — darauf hin, daß die Autoren, die zu diesen Schlüssen zu ungunsten der Inhalationsansteckung gelangt sind, fast durchweg mit viel zu großen Dosen von Tuberkelbacillen gearbeitet haben, wobei dann natürlich die Bacillen auf den verschiedensten Wegen in den Organismus einzudringen vermögen. Um zu einer richtigen vergleichenden Wertschätzung der verschiedenen Infektionsmodi unter natürlichen Bedingungen zu gelangen, muß man offenbar die quantitativen Verhältnisse der Infektion berücksichtigen und bis zu kleinsten Dosen herabgehen, wie sie in der Praxis vorkommen. Von diesem Gedankengang ausgehend konstatieren FLÜGGE und FINDEL eine ganz ungeheuere Ueberlegenheit der Inhalations- gegenüber der Fütterungsinfektion (in trefflicher Uebereinstimmung mit älteren Versuchen von GEBHARDT[137] und

Preyss[138]); während bei Inhalation schon die minimale Dosis von nur 62 Tuberkelbacillen stets genügt, um bei erwachsenen Meerschweinchen mit Sicherheit Tuberkulose hervorzurufen — (bei jungen Meerschweinchen genügt wahrscheinlich schon ein einziger Bacillus zur Infektion!) — erwies siech das 6000-fache dieser Dosis stets noch als völlig unwirksam, um Fütterungstuberkulose hervorzurufen, und die kleinste noch sicher infizierende Dosis bei letzterem Infektionswege ist etwa 6 millionenfach höher als die Dosis letalis minima bei Inhalation! Auch bei dem für Tuberkulose so wenig empfänglichen Hund ließ sich mit geringsten Virusmengen leicht ausgebreitete Inhalationsinfektion erzielen, während ein mehr als tausendfaches Multiplum dieser Dosis bei Verfütterung sich stets völlig wirkungslos zeigte; ganz analog liegen die Verhältnisse andererseits bei dem (für die verwendeten Bacillen von Typus bovinus höchst empfänglichen) Kalb, sowie beim Kaninchen (Alexander[139]) und Ziege (Reichenbach). Durch besondere Versuche an tracheotomierten Tieren (nach völliger Heilung der Tracheotomiewunde) ließ sich nachweisen, daß die Infektion wirklich direkt von den tieferen Luftwegen und der Lunge aus erfolgt war, und nicht etwa auf lymphogenem Wege von der Mundhöhle und dem Rachen aus.

Diese grundlegenden Feststellungen Flügges und seiner Schüler betreffs der quantitativen Verhältnisse der Infektion wurden auch von anderer Seite vollauf bestätigt (Pfeiffer & Friedberger[140], Laffert[141]). Oettinger[70] konnte sogar konstatieren, daß viele Befunde tuberkulöser Infektion der Lunge nach Fütterungsversuchen gar nicht auf einen Durchtritt der Keime durch die Darmwand und Transport durch die Blutbahn zurückzuführen sind, sondern auf eine bei der Verfütterung unabsichtlich (beim Kau- und Schluckakt) erfolgte Bildung infektiöser Tröpfchen und Verschleppung derselben auf dem Luftwege in die Lunge (vgl. auch bei Selter[142]). Oettinger konnte in Uebereinstimmung mit den Versuchen von Schultze[143] über das Verhältnis unorganischen Staubes feststellen, daß die Ablagerung korpuskulärer Elemente in der Lunge (wegen ihrer viel weiteren Kapillaren) in viel geringerem Maße erfolgt als in der Milz und Leber; „wenn Bacillen nach ihrer Verfütterung lediglich in der Lunge gefunden werden, während Milz und Leber frei sind, dann ist es völlig sicher, daß sie nicht auf dem Blutwege in die Lunge gelangt sind". — Endlich sprechen auch die pathologisch-anatomischen Befunde durchaus dafür, daß in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Eintrittspforte der tuberkulösen Infektion in den tieferen Luftwegen und in der Lunge selbst zu suchen ist. Dies gilt selbst für die Säuglingstuberkulose (Escherich[147], Ostermann[148], Geipel[172], Mallinckrodt[173]), bei der noch am ehesten eine Infektion auf intestinalem Wege anzunehmen wäre; aber auch hier spielt die aërogene Infektion die Hauptrolle, wobei die TB. besonders durch den Schreiakt tief aspiriert werden; meistens ist auch epidemiologisch die Infektionsquelle in Gestalt eines Falles von „offener Tuberkulose" in der unmittelbaren Umgebung des Säuglings nachweisbar.*) Nach Birch-Hirschfeld[71] und Abrikossoff[143] hat die erste Lokalisation der Lungentuberkulose ihren Sitz in der Schleimhaut eines mittelgroßen Spitzenbronchus (wo wahrscheinlich besonders leicht eine Schädigung der

*) Ja sogar beim Rind überwiegt die tuberkulöse Infektion auf dem Wege des Respirationstraktus beim weitem die intestinale Infektion (Ceradini & Fiorentini[174]).

Schleimhaut durch Sekretstauung und Fremdkörperretention stattfindet). Andererseits können vereinzelte Tuberkelbacillen auch das Lungengewebe passieren, ohne an der Eintrittspforte irgendwelche pathologischen Erscheinungen zu hinterlassen, und sind dann erst in den Bronchialdrüsen nachweisbar (KÄLBLE[72]); doch dokumentieren sich auch dann die Herde in den Bronchialdrüsen, selbst bei gleichzeitigem Vorhandensein anderer tuberkulöser Produkte im Körper, dadurch als die ältesten, daß sie am weitesten fortgeschritten sind (BEITZKE[144], LUBARSCH[145], RIBBERT[146], ESCHERICH[147]). Die Bronchialdrüsen werden ausschließlich von den Lungen aus infiziert (HART[149]); die auffallenden Beobachtungen von WELLMINSKY[150], der eine Infektion der Bronchialdrüsen von allen Teilen des Körpers her auf subkutanem Wege zustande kommen sah und demgemäß den Bronchialdrüsen eine zentrale Stellung im ganzen Lymphsystem („Lymphherz") anweisen wollte, konnten von Nachuntersuchern (BEITZKE[144b], HART[149], KITAMURA[151], OEHLECKER[152]) nicht bestätigt werden; es existiert kein Lymphweg weder von den cervikalen noch von den retroperitonealen Lymphdrüsen zu den Bronchialdrüsen; letztere sind vielmehr ausschließlich regiönär zu den Lungen gehörig.

9. Die Magenschleimhaut ist gegen infektiöse Erkrankungen außerordentlich widerstandsfähig (STRAUS & WÜRTZ[81]), wobei die bakteriziden bezw. wenigstens entwicklungshemmenden Eigenschaften des Magensaftes als Schutzvorrichtungen in Betracht kommen. Bei jeder länger dauernden Ausschaltung der Magensäure (durch Alkalisierung) zeigten sich stets Erscheinungen einer vermehrten Darmfäulnis (Zunahme der Aetherschwefelsäuren im Harn) (KAST[82]). Doch ist dieser Schutz nur ein sehr unsicherer (besonders bei leerem Magen; MILLER[83]), wie schon daraus hervorgeht, daß der (gegen Säuren doch sehr empfindliche) Choleravibrio den Magen noch lebend passieren kann und erst im Dünndarm seine verderbliche Wirkung entfaltet; erst recht gegen den viel resistenteren Typhusbacillus gewährt der saure Magensaft nur sehr unsicheren Schutz (STERN[84]). Nur sporenfreie Milzbrandbacillen gehen im Magen der Versuchstiere (Hammel) mit Sicherheit zugrunde, während Sporen durch den Magensaft nicht geschädigt werden (FALK[85]); so erklären sich die Versuche von KOCH, GAFFKY & LÖFFLER[86], wonach Verfütterung sporenfreier Bacillen stets negative Resultate ergab, während bei Verfütterung größerer Mengen von Sporen mit Sicherheit Milzbrandinfektion erzeugt wurde. Uebrigens beruht die Wirksamkeit des Magensaftes keineswegs allein auf seinem Gehalt an Salzsäure (DYRMONT[87]). — Jedenfalls wirkten Störungen der Magensekretion, Hyperacidität usw. prädisponierend für Darmerkrankungen, besonders für Cholera.

10. Vom Darmkanal aus kommt eine Reihe der wichtigsten Infektionen zustande, als Typhus, Cholera, Dysenterie, ferner besonders bei Kindern allgemeine Septikämien durch Eiterkokken (EPSTEIN[87a], ESCHERICH[88]), endlich zahlreiche Tierseuchen (Milzbrand, Schweinerotlauf, Darmdiphtherie der Kaninchen, Mäusetyphus, Hühnercholera und die verwandten hämorrhagischen Septikämien). Für einige dieser Krankheiten stellt der Darm sogar die einzige Eintrittspforte dar (Cholera, Dysenterie, WEILsche Krankheit); für andere ist der Darm jedenfalls die natürliche Einbruchsstelle, und wenn überhaupt Infektion von anderen Stellen aus erfolgt, so geschieht dies nur ganz ausnahmsweise (Abdominaltyphus, spontaner Milzbrand des Rindviehs). Bei verschiedenen

Tierspecies zeigt die Darmschleimhaut dem Eindringen desselben Mikroorganismus gegenüber ein sehr ungleiches Verhalten; so vermag der Choleravibrio nur beim Menschen und beim jungen säugenden Kaninchen (Thomas, Kolle, Metschnikoff) in die Darmschleimhaut einzudringen, bei Meerschweinchen nur nach besonderen prädisponierenden Eingriffen (Neutralisation des Magensaftes mit Sodalösung und Immobilisierung des Darmes durch Opium nach R. Koch), bei anderen Versuchstieren überhaupt nicht. Bemerkenswert ist, daß bei künstlichen Infektionsversuchen vom Darm aus stets eine ziemlich erhebliche Menge des Virus erforderlich ist, um mit Sicherheit positive Resultate zu erzielen, — ganz im Gegensatz zum natürlichen Infektionsmodus, bei dem in der Regel nur eine ganz minimale Menge infektiösen Materials aufgenommen wird. Dieses Ergebnis, zumal bei gleichzeitiger Berücksichtigung der so außerordentlich verschiedenen individuellen Disposition für die gleiche Krankheit, und in Ansehung der Tatsache, daß virulente lebensfähige Erreger (z. B. Cholerabacillen) im Darm scheinbar völlig gesunder Personen vorhanden sein können, ohne die spezifische Infektion zu erzeugen, — alles das muß uns zu der Folgerung drängen, daß beim natürlichen Infektionsmodus wahrscheinlich eine Herabsetzung der örtlichen Widerstandsfähigkeit durch kleinste Epithelschädigungen usw. vorhanden ist und so das Eindringen der spezifischen Keime begünstigt wird. — Es muß aber besonders hervorgehoben werden, daß diese letzteren Momente nur sekundärer Natur sind und nur dann in Wirksamkeit treten können, wenn die eindringenden Keime wirklich eine spezifische Invasionsfähigkeit für die Darmschleimhaut besitzen; ist das nicht der Fall, so können tagelang zahllose, sogar unter anderen Umständen und an anderen Körperstellen höchst pathogene. Keime im Darmlumen vorhanden sein, selbst bei gleichzeitiger schwerster mechanischer Verletzung der Schleimhaut (durch mit verfütterte Glassplitter!), ohne daß Eindringen der Keime in die Schleimhaut und in die inneren Organe erfolgte (M. Neisser[88a]). Die Literatur über diese Frage ist nicht frei von Widersprüchen. Man hat, von manchen Seiten, die vom Darm aus drohende Infektionsgefahr sehr überschätzt; man nahm an, die anatomische Struktur der Darmschleimhaut und ihre zahllosen Drüsen und lymphatischen Gewebe begünstige besonders das Eindringen von Keimen, gerade so, wie ja auch normalerweise bei Resorption des Chylus ganz regelmäßig korpuskuläre Elemente (Fettkügelchen) durchtreten; vgl. auch die positiven Angaben von Lewin[89] und Wassilieff-Kleimann[90] über den Durchtritt von feinsten Partikelchen (Kohlenstaub, Tusche, Karmin); doch werden solche Staub- und Rußteilchen zum größten Teil schon in den Follikeln der Darmwand selbst, in zweiter Linie dann in den Mesenterialdrüsen zurückgehalten (Maciezsa[153], Tsunoda[154]) und eine Anthrakose der Lunge kommt auf diesem Wege nicht zustande. Nocard & Kaufmann[91] behaupten nach ihren Versuchen sogar, daß beim Hunde bei der Verdauung ganz regelmäßig Durchtritt von Bakterien stattfinde, die in großen Mengen im Ductus thoracicus nachzuweisen seien; Desoubry & Porcher[92] fanden besonders reichlichen Durchtritt bei fettreicher Kost, während bei fettarmer Nahrung (Suppe) der Chylus oft ganz keimfrei war. Die sehr sorgfältigen Nachprüfungen dieser auffallenden Angaben durch M. Neisser[88] und Opitz[93] ergaben jedoch ein völlig negatives Resultat; selbst bei reich-

lichster Bakterienverfütterung wurden Chylus und Mesenterialdrüsen stets keimfrei befunden. Ebenso wenig erfolgt ein Durchtritt auf dem Blutwege, da die inneren Organe frisch getöteter Tiere stets keimfrei gefunden wurden, selbst bei gleichzeitiger schwerster mechanischer oder chemischer Schädigung der Darmwand (Verfütterung von Glassplittern, bezw. Krotonöl!). M. Neisser zieht aus diesen Versuchen den Schluß, daß der Darm als Eintrittspforte für allgemeine Infektionen keine größere Rolle spielt, als Haut und Schleimhäute.

Auch Klimenko[155] konstatierte, daß die unverletzte Darmwand völlig gesunder Tiere für Bakterien undurchgängig ist; doch ist die praktische Bedeutung dieser Erkenntnis dadurch sehr eingeschränkt, daß solche „vollkommen gesunden" Tiere nur sehr selten anzutreffen sind — was Klimenko selbst hervorhebt — und daß schon die geringsten Schädigungen genügen, um Durchwandern der Bakterien zu ermöglichen; daher auch die inneren Organe scheinbar gesunder Tiere manchmal keimhaltig befunden werden (Klimenko[155], Regozinsky[156], Fold[157], Selter[112], Wrzosek[158]). Unter den für das Durchwandern von Darmbakterien begünstigenden Umständen sind zu nennen: Hunger (Ficker[159]), Durst (Kolle[160]), Abkühlung, allgemeine Schwächezustände, leichte lokale Irritation (Garnier & Simon[161]); am wichtigsten ist aber die Tatsache, daß beim neugeborenen Tier der Bakteriendurchtritt durch die Darmwand sehr viel leichter erfolgt. So fand v. Behring[162a], daß bei neugeborenen Meerschweinchen verfütterte (abgeschwächte) Milzbrandbacillen ins Blut übergehen, und daß bei Darreichung geringer Mengen von Tuberkelbacillen nur ganz junge Tiere, nicht aber erwachsene tuberkulös werden. Auch Plate[163] konnte bei jungen (bis 5 Tage alten) Meerschweinchen in etwa 80 Proz. der Fälle Durchtritt der Tuberkelbacillen durch die Darmwand konstatieren, während dies bei nur etwa 30 Proz. älterer Tiere der Fall war. Desgleichen fand Ficker[159b], daß, während bei erwachsenen Tieren das Resultat je nach Art der Tierspecies und des Bakteriums gänzlich verschieden war, bei säugenden Tieren stets rascher Durchtritt von Darmbakterien stattfindet, so daß dieselben noch innerhalb der Verdauungszeit in Blut und Organen nachgewiesen werden konnten; der Bakteriendurchtritt erfolgt, wie sich auf Schnittpräparaten feststellen läßt, vom Magen an abwärts bis zum Coecum. — Disse[164] suchte die Differenzen in der Durchgängigkeit der Magenwand zwischen neugeborenen und älteren Tieren dadurch zu erklären, daß die auskleidende Schleimschicht bei ganz jungen Tieren noch nicht, wie später bei älteren Tieren, eine lückenlose Decke bildet, sondern nur aus vereinzelten Schleimpfröpfen bestehe, zwischen denen die nackte Schleimhaut ungeschützt vorliegt; jedoch konnte Uffenheimer[165] diese Befunde nicht bestätigen, und außerdem sollten dieselben ja auch nur für den Magen gültig sein, und könnten demnach für die Verschiedenheit der Resorption im Darm keine Erklärung bieten. — Uebrigens findet sich nach Uffenheimer diese Durchlässigkeit des Darms auch bei neugeborenen Tieren nur bei gewissen Arten, sowie bei derselben Tierspecies in sehr ungleichem Grade gegenüber verschiedenen Bakterienarten (Altana[166]).

Die Frage des Durchtritts von Bakterien durch die Darmwand, besonders beim Neugeborenen, hat in den letzten Jahren deshalb eine große Bedeutung erlangt, weil von zwei verschiedenen Forschern,

v. Behring[162] und Calmette[167] der Darm als häufigste Eintrittspforte für die Tuberkulose angesehen wurde. v. Behring nimmt bekanntlich an, daß die Ansteckung mit Tuberkulose in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bereits im frühesten Kindesalter durch tuberkelbacillenhaltige Milch erfolge, wobei die Tuberkelbacillen durch die beim Neugeborenen (sowohl für Bakterien wie für genuine Eiweißkörper und Antitoxine) sehr durchlässige Magendarmwand hindurchpassieren und in die Lymphdrüsen gelangen, um daselbst dann jahrelang latent zu verbleiben und gelegentlich auf hämatogenem Wege zu tuberkulösen Erkrankungen in anderen Organen Veranlassung zu geben. Es ist hier (wo wir uns nur mit der Frage der Eintrittspforte zu beschäftigen haben) nicht der Ort, alle Prämissen der v. Behringschen Anschauungsweise zu prüfen; jedenfalls ist die Bedeutung der tuberkelbacillenhaltigen Kuhmilch als Ansteckungsquelle für menschliche Tuberkulose sehr überschätzt worden (vgl. weiter unten S. 267).

Calmette[167] nimmt denn auch an, daß die intestinale Infektion mit Tuberkulose nicht durch den Typ. bovinus (tuberkulöse Milch), sondern durch den Typus humanus (verschlucktes tuberkulöses Sputum), zustande kommt. Dem naheliegenden Einwand, daß primäre Darmtuberkulose sehr selten ist, begegnen diese Theorieen mit der Feststellung, daß die TB. nachgewiesenermaßen am Ort ihres Eindringens in der Darmschleimhaut keine pathologischen Veränderungen zu setzen brauchen und tuberkulöse Herde erst in den Lymphdrüsen verursachen (Dobrokionski[94], Orth & Rabinowitsch[169], Calmette & Guérin[168]). Das durchschlagende Argument gegen die Theorien von der intestinalen Entstehung der Tuberkulose liegt aber in der Betrachtung der quantitativen Verhältnisse der Infektion, wie sie bereits oben im Vergleich mit der Infektion auf dem Atmungswege ihre Besprechung gefunden hat. Die Tatsache, daß vom Darm aus (selbst beim Pflanzenfresser, der für Infektion mit dem Typ. bovin. viel empfindlicher ist als der Mensch), bei einmaliger Infektion eine Dosis von 400 Millionen TB. erforderlich ist, um sichere Ansteckung zu verbürgen, und daß selbst bei 50maliger wiederholter Verfütterung von je 800000 TB. der Erfolg immer noch unsicher war (Ostermann[148]) spricht durchaus dagegen, daß die intestinale Infektion irgendwelche größere Bedeutung für die Entstehung der Tuberkulose haben könne. Damit stimmt trefflich überein das Resultat der epidemiologischen Sammelforschung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes über die Infektionsgefahr seitens Milch tuberkulöser Rinder; unter 360 Personen (wovon fast die Hälfte Kinder!), die solche Milch roh getrunken hatten, ließen sich nur zwei Fälle von tuberkulöse Halsdrüsenerkrankung und 17 andere verdächtige Fälle feststellen. Beiläufig bemerkt, stimmen auch sonst die Ergebnisse der epidemiologischen Forschung sehr wohl mit der Theorie der aërogenen, keineswegs aber mit der Theorie der intestinalen Entstehung der Tuberkulose (Cornet[170], Flügge[176]); insbesondere die Tatsachen, daß die Tuberkulosemortalität innerhalb des erwerbsfähigen Alters (von 15. zum 70. Lebensjahre) mit zunehmendem Alter an Frequenz zunimmt und daß Personen, die infolge ihrer Berufstätigkeit viel Staub einatmen, in einem erschreckend hohen Prozentsatz (70 bis 90 Proz.) an der Tuberkulosesterblichkeit beteiligt sind, — alle diese Tatsachen lassen sich sehr wohl mit der Theorie der Infektion

durch Inhalation, nicht aber mit v. Behrings Anschauungsweise in Einklang bringen.

11. Vom Rectum und After aus kommen verschiedene Infektionen vor. Durch Zerkratzen von Hämorrhoïdalknoten können Eiterungen und auch allgemeine septische Infektionen entstehen; Mircoli[95] stellte Infektionsversuche mit Eiterkokken vom Rectum aus, mit positivem Ergebnis an. Häufig findet sich Gonorrhöe der Rectalschleimhaut, teils infolge Coïtus in anum, teils (beim Weibe) durch Herablaufen des infektiösen Sekrets aus der Vulva. Ueber ascendierende Infektion von den untersten Darmabschnitten aus vgl. S. 213f.

12. Die Harnröhre stellt bei beiden Geschlechtern die typische Lokalisation für den Gonococcus dar. Infektionen der Harnblase von außen her kommen auf verschiedene Weise zu stande: entweder durch Fortleitung eines in der Harnröhre schon bestehenden infektiösen Prozesses nach oben, oder durch direkte Einführung von außen (z. B. durch unsauberen Katheterismus). Sehr viel häufiger ist jedoch der Ursprung der Cystitis auf Selbstinfektion zurückzuführen; vgl. folgendes Kapitel! Die durch Bact. coli verursachten Cystitiden sind weit gutartiger als die durch Eiterkokken verursachten. — Gelangen Infektionserreger in die Ureteren, so können sie eine aszendierende Infektion verursachen, wobei es zunächst zur Pyelonephritis, schließlich aber sogar auch zur Allgemeinaffektion kommen kann; für Eiterkokken, sowie Milzbrandbacillen, ist dies durch die künstlichen Infektionsversuche von v. Wunschheim[96] und Posner & Cohn[67] zweifellos erwiesen; betr. der Infektion mit Bact. coli divergieren die Resultate beider Autoren, indem letztere nur negative Ergebnisse zu verzeichnen hatten, während ersterer zu positiven Resultaten gelangt war.

13. Die äußeren Geschlechtsteile stellen bei beiden Geschlechtern die typische Lokalisation für das Ulcus molle, sowie für den luetischen Primäraffekt dar; doch kommen beide Infektionen nicht von der völlig unverletzten Haut zustande, sondern als Eintrittspforte dienen kleinste Verletzungen, wie ja solche besonders bei Coïtus sehr leicht vorkommen können. — Bemerkenswert ist ferner noch die primäre Diphtherie der Vulva kleiner Mädchen, teils durch Kontakt, teils durch Badewasser übertragen.

14. Der weibliche Geschlechtskanal ist zunächst, neben der Harnröhre, die wichtigste Eintrittspforte für die Gonorrhöe hierbei ist es der mit zartem Zylinderephithel ausgekleidete Cervikalkanal, der regelmäßig befallen wird, — während die durch ihr resistentes Pflasterepithel geschützte Vagina meistens verschont bleibt. Eine weitere bedeutsame Schutzeinrichtung besitzt die Vagina in ihrem Sekret. Döderlein[98] hat zuerst die bakterieide Wirkung des Scheidensekrets erkannt und führte dieselbe auf die in der normalen Vagina stets vorhandene Vegetation eigentümlicher fakultativ anaërober Bacillen zurück; die Döderleinschen Scheidenbacillen sind den speziellen Verhältnissen der Vaginalschleimhaut so innig angepaßt, daß ihre direkte Uebertragung auf festes Nährsutbstrat nicht gelingt: es ist behufs Angewöhnung an die neuen Lebensbedingungen erst eine Vorkultur in 1-proz. Zuckerbouillon, in die ein Tropfen reinen Vaginalsekrets gebracht wurde, erforderlich. Bei pathologischem Sekret ist die Reaktion nur schwach sauer oder gar alkalisch und die Scheidenbacillen sind dann ganz verdrängt. Krönig[99] und Menge[100]

konnten die bakterizide Wirkung des Scheidensekrets zwar bestätigen und wiesen sogar nach, daß Kulturen pathogener Keime (Pyocyaneus, Staphylokokken, Streptokokken), in die Vagina Schwangerer oder Nichtschwangerer eingebracht, in kurzer Zeit (spätestens binnen 2 bis 3 Tagen, Streptokokken viel rascher!) zugrunde gehen. Dagegen konnten sie der Acidität des Vaginalsekrets und der Vegetation der Dörderleinschen Scheidenbazillen nicht eine ausschließliche und wesentliche Rolle für das Zustandekommen dieser selbstreinigenden Kraft der Scheide zuschreiben, indem die letztere vom Säuregrad nicht streng abhängig war (bei geschlechtsreifen, den sexuellen Verkehr ausübenden Frauen ist die Reaktion des Scheidensekrets oft amphotin oder alkalisch); andererseits findet sich typisches saures Sekret auch in der (durchaus keimfreien) Vagina des Neugeborenen und treten die Dörderleinschen Scheidenbakterien beim Neugeborenen sogar verhältnismäßig spät auf (Knapp[102]), nachdem schon am 2. Tage reichliche Entwicklung anderer Keime stattgefunden hat. Wahrscheinlich wirken bei der Selbstreinigung der Scheide (die sich auf alle diejenigen Bakterien erstreckt, die auf schwach alkalischem Agar gedeihen!) eine ganze Reihe von Faktoren mit:[101] Acidität, Sauerstoffmangel, Konkurrenz seitens der anaëroben Saprophyten, bakterizide Wirkung der Körpersäfte und der Leukocyten; durch Knochen und Alkalisieren läßt sich diese bakterizide Wirkung in vitro vernichten. Während der Menses und zur Zeit der Lochialsekretion ist die bakterizide Wirkung des Scheidensekrets schwächer, auch kann sie bei sonst normalen, nicht schwangeren oder klimakterischen Frauen abnehmen oder ganz verschwinden. Im Cervikalsekret gehen gleichfalls eingebrachte pathogene Keime in kurzer Zeit (12 Std.) zugrunde (Menge); doch kommt dem Cervixschleim keine direkt bakterizide Wirkung zu, sondern er wirkt nur als schlechtes Nährsubstrat (Walthard[103]).

Die während der Schwangerschaft stattfindende starke Eindickung des Cervikalsekrets stellt einen besonders wirksamen Schutz gegen das Eindringen pathogener Keime dar, teils direkt durch Bildung eines dichten Verschlusses der Cervix, teils indirekt, indem dadurch das Herabfließen des Uterinsekrets in die Scheide und die damit verbundene Verdünnung und Abschwächung des Vaginalschleimes vermieden wird (Menge). Nach der Geburt ist der weibliche Geschlechtskanal des Menschen besonders für das Eindringen von Infektionserregern disponiert, teils durch die (in leichterem Grade fast unvermeidlichen) Schleimhautrisse, teils dadurch, daß durch Abstoßung der Placenta und Eihäute die ganze Uterusinnenfläche ihres schützenden Epithels beraubt und in eine Wundfläche verwandelt wird. Bei Meerschweinchen und Kaninchen, die nach der Geburt das Epithel des Uterusinnern fast ganz intakt erhalten, kommen daher septische Puerperalinfektionen viel seltener und schwieriger zustande; beim Kaninchen konnten Straus und Sanchez Toledo[104] durch intrauterine Injektion von Milzbrandbacillen, pathogenen Anaëroben und Staphylokokken keine Infektion erzeugen; nur Hühnercholerabacillen, nach Caselli[105] auch Streptokokken (letztere 45 Tage vorher in die Vagina eingebracht!) bewirkten allgemeine Sepsis. —

II. **Eindringen der pathogenen Keime von seiten des Lymph- oder Blutweges.** In einer Reihe von Fällen finden sich Krank-

heitsprozesse primär in inneren Organen lokalisiert, die durch ihre Lage selbst einem direkten Eindringen pathogener Keime von seiten der äußeren oder inneren Körperoberfläche völlig unzugänglich sind. Für diese Fälle, wo der Einbruch der Krankheitserreger durch Vermittelung des Blut- oder Lymphweges erfolgte, sind verschiedene Möglichkeiten vorhanden. Entweder haben die von außen eingedrungenen Keime nicht an der Eintrittspforte selbst, sondern erst an der nächsten Lymphdrüsenstation ihre primäre Lokalisation etabliert; so insbesondere bei Pest, bei der die Eintrittsstelle des Virus an der äußeren Haut meist nicht nachzuweisen ist und der Bubo selbst die primäre Lokalisation darstellt — so auch bei primärer Tuberkulose der Bronchial- oder Mesenterialdrüsen ohne Erkrankung der Schleimhäute des Bronchialbaums resp. des Darmtractus. — Oder die pathogenen Keime existierten vorher in latentem Zustande an irgendeiner anderen Stelle des Körpers (sei es in Form eines minimalen, vollständig symptomlosen und daher unbeachtet bleibenden Krankheitsherdes, sei es auch als rein saprophytische Schmarotzer), gelangten dann (gleichfalls unbemerkt) in den Blut- oder Lymphstrom und siedelten sich schließlich an einem locus minoris resistentiae an, um daselbst ihre pathogene Wirkung zu entfalten. Als örtlich prädisponierende Momente kommen insbesondere Traumen in Betracht; so erklären sich z. B. Fälle primärer Tuberkulose des Herzbeutels oder der Knochen nach traumatischen Einwirkungen. In anderen Fällen ist freilich ein besonders örtlich wirkendes Moment nicht zu erkennen, so z. B. bei den meisten Fällen von akuter infektiöser Osteomyelitis sowie von der sog. „kryptogenetischen Septikämie". Ueber die latenten Ausgangsherde solcher Infektionen vgl. nächsten Abschnitt. — In noch anderen Fällen ist der Verlauf bedeutend leichter zu übersehen, nämlich wenn z. B. ein manifester vorher bestandener Krankheitsherd in eine benachbarte seröse Höhle durchbricht (z. B. eine Pyosalpinx in das Peritoneum) und so an letzterem bisher von der Infektion völlig abgeschlossenen Ort einen infektiösen Prozeß (eiterige Peritonitis) erzeugt. Letztere Fälle, in denen sich die Infektion per contiguitatem fortpflanzt, sind von der eigentlichen Metastasenbildung — wo von einem primären Herde aus, durch Verschleppung des Infektionserregers auf dem Blut- oder Lymphwege, an anderen Körperstellen sekundäre Herde entstehen — oft nicht mehr scharf zu unterscheiden. Betr. Metastasenbildung, sowie betr. Ausbreitung und Verlauf der Infektion je nach verschiedenen Bakterienarten und Eingangspforten vgl. Wassermann, „Wesen der Infektion" (dieses Handbuch, Bd. I). —

III. **Prädilektionsstellen der Infektion und spezifische Anpassung bestimmter Krankheitserreger an bestimmte Eintrittspforten.** Die Tatsache, daß die meisten Infektionserreger gewisse Eintrittspforten in ganz auffallender Weise bevorzugen, oder gar ausschließlich auf gewisse Einbruchsstellen angewiesen sind, läßt eine mehrfache Deutung zu. Entweder liegt das einfach daran, daß die scheinbar so auffallend prädisponierte Stelle gerade diejenige ist, die dem natürlichen Infektionsmodus, wie er durch die äußeren Verhältnisse gegeben ist, am meisten oder vielleicht gar ausschließlich offen steht. So ist es z. B. nicht wunderbar, daß sich Gonorrhöe und Lues mit relativ seltenen Ausnahmen in der Regel primär an den Genitalien etablieren, — weil eben diese Krankheiten fast ausschließlich durch den Geschlechts-

verkehr verbreitet werden; so erklärt sich auch die auffallend größere Häufigkeit der Pestbubonen an den Inguinaldrüsen dadurch, daß die meist am Boden haftenden Pestbacillen viel leichter von seiten der unteren Extremitäten aufgenommen werden als von Armen und Kopf aus, sowie übrigens auch aus der anatomischen Tatsache, daß das Zuflußgebiet der Leistendrüsen größer ist als das aller anderen Lymphdrüsen des Körpers. — In anderen Fällen reichen solche äußere Gründe nicht aus. Wenn z. B. ein gesundes Weib durch den Coitus mit einem tripperkranken Manne sehr wohl an Urethra und Cervix, nicht aber in der Scheide infiziert wird, obgleich letztere in viel intensiverem Kontakt mit dem infizierten Penis sich befand als die erstgenannten Stellen, so ist hier eine wirkliche Prädisposition von Urethra und Cervix gegenüber der relativ refraktären Vagina ganz unverkennbar und durch die histologischen Unterschiede des Epithels leicht erklärbar. In analoger Weise sind aus anatomischen Gründen die Tonsillen mit ihrer zerklüfteten Oberfläche und ihren offenstehenden Krypten prädisponiert für Infektion mit Streptokokken und Diphtheriebacillen; ferner sind gewisse mittlere Bronchi der Lungenspitzen, infolge ihrer ungünstigen Lage zum Stammbronchus, wodurch Sekretstauungen und Ablagerung eingeatmeten Staubes begünstigt werden, besonders disponiert zur primären Ansiedlung der Tuberkulose. Endlich gibt es Fälle, in denen auch dieser, auf der anatomischen Eigenart der Eintrittspforte basierende Erklärungsgrund unzureichend ist, indem dem gleichen Gewebe gegenüber verschiedene Mikroben ein durchaus verschiedenes Verhalten zeigen. So vermag wohl der Gonococcus, nicht aber das Virus der Syphilis die unverletzte Schleimhaut der Urethra zu infizieren; so ist ferner für den Cholerabacillus die Darmschleimhaut die typische Lokalisation, während die fast stets im Darmlumen vorhandenen Bacillen des Tetanus und des malignen Oedems durch das Darmepithel nicht einzudringen vermögen.

Solche Fälle beweisen das Vorhandensein einer spezifischen Anpassung bestimmter Bakterienarten an bestimmte Körpergewebe, einer Anpassung, die zugleich für den betreffenden Mikroben die wichtigste und am meisten charakteristische biologische Eigenschaft darstellt; so die Tatsache, daß der Choleravibrio nur in die Darmschleimhaut, der Influenzabacillus in die Schleimhaut des Bronchialbaums, das Virus der Lyssa in das Nervengewebe einzudringen vermag, — daß der Gonococcus nur auf denjenigen Teilen des Geschlechtsapparates, die mit Zylinderepithel bestanden sind, einzudringen vermag, während das Virus des Syphilis nur durch offene (wenn auch kleinste!) Wunden eindringt usw.! Eine analoge spezifische Artcharakteristik offenbart sich auch im weiteren Verlauf des Infektionsprozesses, so in der Tiefe des Eindringens und der Verbreitung des Erregers im infizierten Organismus (Cholera und Influenza sind reine Ephithelinfektionen und ein Eindringen in den Blut- und Lymphstrom findet selbst in den schwersten Fällen fast nie statt, während es bei Streptokokkeninfektion die Regel ist); so auch in der Metastasenbildung (z. B. typische Lokalisation im Hoden bei der Infektion des Meerschweinchens mit Rotz, Prädisposition der Nerven für Lepra usw.!).

Zum Teil lassen sich diese Anpassungsverhältnisse durch die biologischen Eigenschaften der Erreger erklären; so ist es begreiflich, daß Tetanus- und Oedembacillen, bei ihrer streng anaëroben Lebensweise, im

mit Sauerstoff beladenem Blute nicht existieren können. — Andere Fälle lassen vielleicht eine Erklärung in phylogenetischem Sinne zu, indem jede Eingangspforte im allgemeinen um so leichter denjenigen Mikroben angepaßt sein wird, mit denen sie, dem natürlichen Lauf der Dinge entsprechend, am häufigsten in Kontakt kommt; so ist die Darmschleimhaut als Eingangspforte dem Choleravibrio angepaßt, weil dieser meistens mit dem Wasser aufgenommen wird; so aus leicht begreiflichen äußeren Gründen die Schleimhaut des Geschlechtskanals dem Gonococcus; so die Schleimhaut der oberen Luftwege angepaßt an Strepto- und Pneumokokken, sowie Influenzabacillen, weil diese der Regel nach beim natürlichen Infektionsmodus (Aushusten seitens Kranker und Inspiration der schwebenden Tröpfchen) gerade auf diese Schleimhäute gelangen. Für diese Verhältnisse ist es interessant, daß gerade auf solchen Körperoberflächen, die dem Eindringen eines bestimmten Mikroben besonders angepaßt sind, oft derselbe Erreger (in normalem oder abgeschwächtem Zustand) oder demselben phylogenetisch sehr nahe verwandte Arten ein latentes saprophytisches Dasein führen. — Aber auch diese phylogenetische Anschauungsweise reicht nicht überall aus; es gibt Fälle (wie z. B. die besondere Affinität des Virus des akuten Gelenkrheumatismus zu den Gelenken, die Anpassung der Lepra an bestimmte nervöse Elemente usw.), wo man vorläufig gar keine direkte Erklärung hat, sondern sich nur auf Analogien aus dem Verhalten der verschiedenen Organe und Gewebe gegen Gifte berufen kann (spezifische Schädigung der Schilddrüse durch Jod, des Nervus radialis bei Bleivergiftung, gewisser Distrikte der Retina bei Tabaksvergiftung usw.) — Analogien, die insofern nicht müßig sind, als auch die Wirksamkeit der pathogenen Bakterien in letzter Linie auf chemischer Giftwirkung beruht. —

Literatur.

[1] Carré, Fortschr. d. Med., 1885, Nr. 6. — [1a] Perez, Ann. d'igien. speriment., Vol. 7, 175. — [1b] Simoncini, ibid., Vol. 13, 184. — [2] Schimmelbusch, Arch. f. Ohrenheilk., 1888. — [3] Bockhart, Monatsschr. f. prakt. Dermat., 1887. — [4] Roth, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4. — [5] Machnoff, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 7, 441, 1890. — [7] Babes, a) Acad. de méd. Paris., 1890, Mai; b) Verh. d. deutsch. Naturf. u. Aerzte, Breslau 1904. — [7] Wasmuth, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, Nr. 23/24, 1892. — [8] Kondorski, ref. ebd., Bd. 12, 21, 1892. — [9] Denkschr. d. Wien. Akad. d. Wiss., math.-phys. Kl., Bd. 66, 1900. — [10] Kolle, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 397, 1901. — [11] C. Fränkel, Hyg. Rundsch., 1907, Nr. 15; 1908, Nr. 3 (Lit.). — [12] Nathan-Larrier, Bull. soc. path. exot., T. 2, 239, 1909. — [13] Looss, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 58. — [14] Fülleborn, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 11, 635. — [15] Urban, Münch. med. Wochenschr., 1899, 346. — [16] Schimmelbusch Fortschr. d. Med., 1895, Nr. 1/2. — Schimmelbusch & Ricker, ebd., Nr. 7/9. — [17] Noetzel, ebd., 1898, 443, 486; Arch. f. klin. Chir., Bd. 60, 25. — [18] Pawlowsky, a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, 2, 1900; b) ebd., Bd. 62, Nr. 3, 1909. — [19] Halban, Arch. f. klin. Chir., Bd. 55, 549. — [20] Friedrich, a) ebd., Bd. 59, 458; b) Verhandlg. d. deutsch. Ges. f. Chir., 27. Kongreß. — [21] Kisskalt, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, 1, 1903. — [22] Giani, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 40, Nr. 2, 1905. — [23] Linser, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 51, 465. — [24] Roncali, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, 584. — [25] Strick, Inaug.-Diss. Bern, 1898. — [26] Dorst, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20. — [26a] Gaffky, Gedenkschr. f. R. v. Leuthold, Bd. 1, 221, 1906. — [27] Cohn, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 19. — [28] Bröse, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 52. — [29] Müller, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 47, 199. — [30] Koller, ebd., 211. — [31] Ten Brink, Centralbl. f. Gynäk., 1898, 52. — [32] Ehrendorfer, Wien. med. Wochenschr., 1895, Nr. 12/13. — [33] Basch, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 50. — [34] Sestini, Rif. med., 1890, 172/173. — [35] Bergonzini, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 556. — [36] Affnassieff, Centralbl. f. allgem. Path., Bd. 7, 456. — [37] Noetzel, Fortschr. d. Med., 1898, Nr. 5. — [38] Jürgelünes, Zieglers Beiträge z. path. Anat., Bd. 29, Nr. 1. — [39] Helmann, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 65, 1901. — [40] Preising, a) ebd.; b) Otitis media der Säuglinge, Wiesbaden (Bergmann), 1904. —

[41] UHTHOFF, a) ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 852; b) Berl. klin. Wochenschr., **1895**, Nr. 47. — [42] GELPKE, Arb. a. d. bakt. Inst. Karlsruhe, Bd. 2, 73. — [43] C. FRÄNKEL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 221, **1899**. — [44] SCHÜTTE, Inaug.-Diss. Göttingen, **1895**. — [45] PRÖSCHER, Centralbl. f. prakt. Augenheilk., Bd. 23, 303. — [46] BODE, Inaug.-Diss. Tübingen, **1899** (Lit.). — [47] EYRE, Arch. f. Augenheilk., Bd. 40, 146. — [48] REMLINGER, Inaug.-Diss. Gießen, **1898**. — [49] BRUSAFERRO und [50] GALTIER, ref. Baumgartens Jahresber., **1901**, 123. — [51] CONTÉ, ref. ebd., **1893**, 609. — [52] BRAUNSCHWEIG, Fortschr. d. Med., **1889**, Nr. 24. — [53] RIBBERT, Deutsche med. Wochenschr., **1887**, 8. — [54] Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 16, **1899**. — [55] GALTIER, C. r. soc. biol., **1890**. — [56] RÖMER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, Nr. 2, **1899**. — [57] G. FRANK, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 4, Nr. 23/24, **1888**. — [58] STRAUS, ref. Baumgartens Jahresber., **1892**, 119. — [59] LÖFFLER, Mitt. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 172. — [60] KAST, Inaug.-Diss. Bonn, **1894**. — [61] AHLFELD, Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 42. — [62] PORT, Münch. med. Wochenschr., **1895**, Nr. 37. — [63] HARTGE, ref. Baumgartens Jahresber., **1897**, 72. — [64] STOICESCU & BABES, Wien. klin. Rundschau, **1895**, Nr. 20. — [65] JESSEN, Münch. med. Wochenschr., **1898**, 709. — [66] HERZOG & KRAUTWIG, ebd., 416. — [67] TREITEL, Deutsche med. Wochenschr., **1898**, 761. — [68] v. SCHEIBNER, Zieglers Beiträge, Bd. 26, 511. — [69] FRIEDMANN, Inaug.-Diss. Freiburg i. B., **1900**; ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 451, **1900**. — [70] FLÜGGE, NENNINGER, LATSCHTSCHENKO, HEYMANN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, **1899** u. 38, **1901**; FINDEL, ebd., Bd. 57, 104; REICHENBACH, BALLIN, HEYMANN, ALEXANDER, OETTINGER, ebd., Bd. 60, **1908**; FLÜGGE, Die Verbreitungsweise u. Bekämpfung d. Tuberkulose etc., Leipzig (Veit), **1908** (zusammenfassende Darstellung). — [71] BIRCH-HISCHFELD, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 64, 58; vgl. auch Ber. üb. d. Kongreß z. Bekämpfung d. Tuberkulose als Volkskrankheit, Berlin **1899**, 213. — [72] KÄLBLE, Münch. med. Wochenschr., **1899**, 622. — [73] ARNOLD, Untersuchungen üb. Staubinhalation u. Staubmetastasen, Leipzig **1885**. — [74] HILDEBRANDT, Zieglers Beiträge z. path. Anat., Bd. 2, **1888**. — [75] BUCHNER, Arch. f. Hyg., Bd. 8, **1888**. — [76] WYSOKOWITSCH, Mitt. aus Dr. Brehmers Heilanstalt in Görbersdorf, **1889**. — [77] PAUL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 486, **1902**. — [78] FICKER, Arch. f. Hyg., Bd. 53. — [79] SÄNGER, Münch. med. Wochenschr. — [80] BUTTERSACK, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 39. — [81] STRAUS & WURTZ, Arch. de méd. expér. et d'anat. path., **1889**. — [82] KAST, ref. Baumgartens Jahresber., **1889**, 548. — [83] MILLER, Deutsche med. Wochenschr., **1885**, Nr. 40. — [84] STERN, Samml. klin. Vortr., N.F., Nr. 138 (**1895**). — [85] FALK, Virchows Archiv, Bd. 93, 177. — [86] KOCH, DÖFFLER & GAFFKY, Deutsche med. Wochenschr., **1884**, Nr. 12. — [87] DYRMONT, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., Bd. 20. — [87a] EPSTEIN, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 39, 420, **1895**. — [88] ESCHERICH, ebd., Bd. 49, **1899**, u. Wien. klin. Wochenschr., **1897**, Nr. 42. — [88a] HIRSCH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 369, **1897**; LIBMANN, ebd., 476. — [88b] M. NEISSER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 12, **1896**. — [89] LEWIN, Beiträge z. Inhalationstherapie, Berlin **1865**. — [90] WASSILIEFF-KLEIMANN, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 27. — [91] NOCARD & KAUFMANN, Semaine méd., **1895**, Nr. 8 u. 24. — [92] DESOUBRY & PORCHER, Compt. rend. soc. biol., **1895**, 101. — [93] OPITZ, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 505, **1898**. — [94] DOBROKIONSKI, Arch. d. méd. expér. et d'anat. path., **1890**. — [95] MIRCOLI, Riform. med. **1895**, Nr. 284 f. — [96] v. WUNSCHHEIM, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 15, 287, **1894**. — [97] POSNER & COHN, Berl. klin. Wochenschr. **1900**, Nr. 31. — [98] DÖDERLEIN, a) Ueber das Schneidesekret u. seine Bedeutung f. d. Puerperalfieber, Leipzig **1892**; b) Deutsche med. Wochenschr., **1895**, 157. — [99] KRÖNIG, Centralbl. f. Gynäkol., **1894**, Nr. 1; **1895**, 409, 782, 1013; Deutsche med. Wochenschr., **1894**, Nr. 43. — [100] MENGE, Deutsche med. Wochenschr., **1894**, Nr. 46—48. — [101] MENGE & KRÖNIG, Bakteriologie des weiblichen Genitalkanals, Leipzig **1897**, Georgi. — [102] KNAPP, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 5, 577, **1897**. — [103] WALTHARD, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 311, **1895**. — [104] STRAUS, SANCHEZ TOLEDO, Ann. Pasteur, 1888, Nr. 8. — [105] CASELLI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, Nr. 1, **1899**. — [106] DOLGANOFF & SOKOLOFF, Arch. f. Augenheilk., Bd. 47, 361, **1904**; SOKOLOFF, Inaug.-Diss. Petersburg, **1902**. — [107] STOERK, Wien. med. Wochenschr., **1895**, Nr. 21/23. — [108] RISEL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, 381, **1903**. — [109] PES & GRADENIGO, ref. Baumgartens Jahresber., **1895**, 580. — [110] MOOS, Virchows Arch., Bd. 124, Nr. 3, **1891**. — [111] FLEXNER & LEWIS, Journal Americ. med. assoc., Vol. 54, Nr. 7, **1910**. — [112] STICKER, Münch med. Wochenschr., **1897**, Nr. 39/40 (vgl. auch am Schlusse von [54]). — [113] ABEL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 89, **1895**. — [114] SIMEONI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 501, **1900**. — [115] WURTZ & LERMOYÈZ, Sem. méd., **1893**, 44. — [116] LENHARTZ, „Die sept. Erkrankungen" in NOTHNAGELS „Spez. Path. u. Ther.", Bd. 3, Wien **1903**. — [117] SANARELLI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 10, 25, **1891**. — [118] EDINGER, Ber. d. Freiburg. naturf. Ges., **1894**. — [119] A. MÜLLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 20, **1895**. — [120] MARTINOTTI, ebd., Bd. 19, 415, **1896**. — [121] OSSOWSKI, Centralbl. f. allgem. Path., Bd. 12, 168 **1901**. — [122] HEILMEIER, Inaug.-

Diss. München, **1903**. — [123] Kleiminger, Inaug.-Diss. Rostock, **1905**. — [124] Partsch, Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 39. — [125] Bandelier, Beitr. z. Klin. d. Tb., Bd. 6, 1. — [126] Ito, Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 27; **1904**, Nr. 2. — [127] Goerdeler, Verhandlg. d. deutschen path. Ges., Bd. 5, 185, **1903**. — [127a] Ivens, Lancet, Bd. 2, 817, **1905**. — [128] Volland, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23, Nr. 1/2. — [129] Aufrecht, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 75, 193, **1903**. — [130] v. Behring, Tuberculosis Bd. 6, 423, **1907**. — [131] M. Wassermann, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 48. — [132] Beckmann, „Das Eindringen der Tuberkelbacillen" usw., Berlin (Karger) **1904**. — [133] Beitzke, Virch. Arch., Bd. 184 u. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, 975. — [134] Most, ebd. **1908**, Nr. 8. — Ders., „Die Topographie d. Lympfgefäßsystems d. menschlichen Körpers u. ihre Bezieh. zu den Inf.-Wegen der Tb." — Bibliotheca medica, Abt. C, H. 21, Stuttgart **1908**. — [135] Schlossmann & Engel, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 27. — [136] Vansteenberghe & Grysez, Ann. Inst. Pasteur, **1905**. — [137] Gebhardt, Virch. Arch., Bd. 119. — [138] Preysz, Münch. med. Wochenschr., 1891, Nr. 24/25. — [139] Alexander, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, Nr. 3, **1908**. — [140] Pfeiffer & Friedberger, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, 1577. — [141] Laffert, Arb. a. d. Inst. d. Erforsch. d. Infektionskrankh. Bern, **1908**, Nr. 1. — [142] Selter, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, **1906**. — [143] Abrikossoff, Virch. Arch., Bd. 178, **1904**. — [144] Beitzke, a) Berl. klin. Wochenschr., **1905**, 31; b) ebd., **1907**, Nr. 2. — [145] Lubarsch, Fortschr. d. Med., **1904**, Nr. 16/17. — [146] Ribbert, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 40; **1907**, 1732. — [147] Escherich, Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 15. — [148] Ostermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, Nr. 3. — [149] Hart, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, 1774. — [150] Weleminsky, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 24 u. Nr. 31/32; **1907**, Nr. 10. — [151] Kitamura, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 58, 194. — [152] Oehlecker, Tuberk.-Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, **1907**, Nr. 7. — [153] Maciesza, Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 14. — [154] Tsunoda, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 26. — [155] Klimenko, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, Nr. 1 (Lit.), **1904**. — [156] Regozinsky, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, 323, **1904**. — Bull. Inst. Pasteur, Vol. 2, 102. — [157] Ford, zit. bei Freudenreich, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 13, **1904**. — [158] Wrzosek, Virch. Arch., Bd. 178, 82, **1904**. — [159] Ficker, a) Arch. f. Hyg. Bd. 54, **1905**; Bd. 57, **1906**; b) ebd. Bd. 52, **1905**. — [160] Holle, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 44, 325, 1907. — [161] Garnier & Simon, C. r. soc. biol. Paris, déc. **1907**; avril **1908**. — [162] v. Behring, a) Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 39; b) Berl. klin. Wochenschr., **1904**, 18. Jan. — [163] Plate, Inaug.-Diss. Bern, **1905**. — [164] Disse, Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 4. — [165] Uffenheimer, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 32; Arch. f. Hyg., Bd. 55, Nr. 1/2, **1905**. — [166] Altana, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 43, Nr. 21, **1909**. — [167] Calmetue, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, 283; Rev. d'hyg., T. 28, 641; Ann. Inst. Past., **1906**, Nr. 8. — [168] Calmette & Guérin, ibid., **1905**, Nr. 10. — [169] Orth & Rabinowitsch, Virch. Arch., Bd. 194, Beiheft, S. 305, **1908**. — [170] Cornet, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 11. — [171] Flügge, Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 5 u. 8. — [172] Geipel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, Nr. 1. — [173] Mallinckrodt, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 44. — [174] Ceradini & Fiorentini, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. (Orig.), Bd. 46, Nr. 2.

O. Latentes Vorkommen der pathogenen Bakterien im Organismus. — Selbstinfektion.

Pathogene Mikroorganismen können auf den äußeren und inneren Körperoberflächen, ja auch im Innern der Organe und Gewebe, in lebendem und virulentem Zustand vorhanden sein, ohne daß gleichzeitig die klinischen Symptome der betreffenden spezifischen Infektionskrankheit bestehen. Es kommen hierbei zwei im Prinzip verschiedene Möglichkeiten in Betracht: 1) Fälle in denen zwar die klinischen Symptome latent sind, wo aber ein pathologischer Prozeß dennoch (wenn auch oft in wenig sinnfälliger Weise) vorhanden ist; diese Fälle, die wir als klinische Latenz charakterisieren möchten, sind nichts anderes als eminent chronische Infektionen, am häufigsten als Residuen einer vorangegangenen spezifischen klinischen Erkrankung in der Rekonvaleszenz zurückgeblieben, seltener ohne eine solche als „symptomlose Infektion" bestehend. Zwischen diesen beiden Unterabteilungen der klinisch-latenten Fälle

ist eine scharfe Unterscheidung nicht immer zu machen, oft nur deshalb nicht, weil die voraufgegangene klinische Erkrankung wegen ihres milden Charakters unbemerkt geblieben oder nicht richtig erkannt worden ist. Eine praktisch wichtige Unterscheidung betrifft die zeitlichen Verhältnisse der latenten Ausscheidung des Virus: während bei den meisten „Bacillenträgern" die Keime höchstens einige Wochen im Organismus latent existieren, dauert die Ausscheidung derselben in einer geringen Minderzahl der Fälle, bei den sog. „Dauerausscheidern", viele Monate bis Jahre, in Ausnahmefällen sogar Jahrzehnte an, wobei übrigens die Menge des ausgeschiedenen Virus sehr erheblichen Schwankungen unterliegen, ja sogar zeitweilig die Ausscheidung gänzlich sistieren kann (Hilgermann [173a]). Uebrigens ist die klinische Latenz nicht immer als völlige Abwesenheit aller Symptome zu verstehen, sondern häufig nur derjenigen Symptome, welche für den gewohnten klinischen Verlauf der betr. Infektionskrankheit typisch sind, während dafür andere — durch den Sitz der chronischen Infektion bedingte Symptome auftreten können; so verlaufen z. B. viele Fälle „symptomloser Typhen" mit Dauerausscheidung des Typhusbacillus unter dem Bilde einer Gallenblasenerkrankung; vgl. betr. Details weiter unten.

2. Im Gegensatz zu diesen echten chronischen Infektionen, in denen die pathogene Wirkung des Erregers zwar klinisch latent, aber doch immer vorhanden ist, stehen andere Fälle latenten Vorkommens von Infektionserregern im Organismus, wo der Erreger wirklich lediglich eine saprophytische Existenz im Körper führt. Auch hier lassen sich wieder zwei Fälle unterscheiden: Entweder handelt es sich um obligate Parasiten, die nur gelegentlich in den Organismus hineingelangen (fast immer nachgewiesenermaßen nach Kontakt mit Kranken oder Bacillenträgern oder indirekt mit dem von ihnen ausgeschiedenen Virus); diese Fälle werden nach Friedberger zweckmäßig als „Zwischenträger" bezeichnet. Oder es handelt sich um pathogene Bakterien, die zu den alltäglichen Epiphyten der äußeren und inneren Körperoberflächen gehören und für gewöhnlich ihre krankheitserregende Wirkung nicht ausüben, jedoch gelegentlich zur „Selbstinfektion" führen.

Zu welcher Kategorie der latenten Infektion ein bestimmter Fall gehört, wird sich in praxi wegen der Unvollständigkeit der Anamnese — sowie ohne pathologisch-anatomische und serologische Untersuchung nicht immer sicher bestimmen lassen. — In allen Fällen kann das latente Vorkommen vollvirulenter Krankheitserreger bei scheinbar ganz gesunden Personen von größter Bedeutung für die Verbreitung von Infektionskrankheiten sein, da diese Quelle der Ansteckung sich oft jeder Kontrolle entzieht. Aber nicht nur für andere Personen, — auch für den eigenen Organismus, in dem die betreffenden Keime eine zeitlang ein durchaus friedliches Dasein geführt haben, können dieselben unter gewissen Bedingungen gefährlich werden und, oft plötzlich und scheinbar ganz ohne Veranlassung, die spezifische Infektion in aller ihrer Schwere entstehen lassen; man spricht dann in denjenigen Fällen, wo der Patient die betreffende Infektion vor einiger Zeit schon durchgemacht hat, von Rezididiv; in denjenigen Fällen, wo vorher gar keine oder doch nur ganz minimale unbeachtete pathologische Veränderungen vorhanden waren, von Autoinfektion (Selbstinfektion).

I. Zu den Fällen klinischer Latenz gehört in erster Linie das latente Vorkommen der Infektionserreger während der Rekonvaleszenz. Bei Cholerarekonvaleszenten sind die Faeces meist nur in den ersten 1—2 Wochen infektiös; doch sind auch in den (auch geformten, völlig normal erscheinenden) Faeces bis zu 48 Tagen (Kolle[1]), ja 69 Tagen (Bürgers[1a]) noch Choleravibrionen nachgewiesen worden; hierher gehören auch die Befunde F. Gotschlich[1b] von echten Cholerabacillen im Darminhalt von Mekkapilgern, bei denen sowohl pathologisch-anatomische wie klinische Choleraerkrankung mit Sicherheit auszuschließen war; die Choleravibrionen müssen in diesen Fällen mindestens 3 Monate eine latente Existenz im Darm geführt haben; ob es sich um latente Infektion in der Rekonvaleszenz nach klinisch leichtester Erkrankung oder um Zwischenträger gehandelt hat, war unmöglich zu entscheiden. Besonders bemerkenswert sind endlich die Befunde von Kulescha[170] bei einigen Fällen der letzten russischen Choleraepidemie, in welchen die Choleravibrionen in der Galle noch nach Jahresfrist sich fanden — offenbar nach allen sonstigen Erfahrungen über Cholera ein Vorkommnis seltenster Art, im Gegensatz zum Abdominaltyphus. Hier sind diese Fälle der Infektion der Gallenblase ziemlich häufig und ganz vorwiegend beim weiblichen Geschlecht, nach Frosch[174] in etwa $2^1/_2$ Proz. der Gesamtzahl der Fälle, wobei über 80 Proz. der Dauerausscheider auf das weibliche Geschlecht entfallen; als begünstigende Momente sind neben der durch die sitzende Lebensweise und das Schnüren bedingten größeren Häufigkeit der Gallenleiden (Debré[175]) auch anatomische Differenzen in der Lage der Gallenblase (Loele[176]) wirksam. Die Dauerausscheidung der Typhusbacillen durch die Galle kann Jahrzehnte (Droba[4], Huggenberg[177], Dean[179], Gregg[189], im letzteren Falle bis zu 52 Jahren) andauern! Das anatomische Substrat dieses chronischen Infektionsprozesse der Gallenblase und der Gallenwege ist von J. Koch & Chiarolanza[180], sowie Hilgermann[173b] in Gestalt kleiner nekrotischer Herde in der Submucosa und Serosa der Gallenwege nachgewiesen. Bei Abwesenheit dieser chronischen Infektion der Gallenwege dauert beim Abdominaltyphus die Ausscheidung der Typhusbacillen im Stuhl in etwa $^2/_3$ der Fälle bis zur Dauer von etwa 3 Wochen (Simon & Dennemark[172]).

Anderseits findet auch im Harn vieler Typhusrekonvaleszenten eine ganz massenhafte Ausscheidung von Typhusbacillen bis zu mehreren Wochen und Monaten nach der Genesung statt (Petruschky u. a.); vgl. darüber S. 216. Vgl. auch betr. Typhus die Fälle von Houston[2] (3 Jahre lang Cystitis), Adrian[171] (10-jährige Pyonephrose), Hübener[4] (Osteomyelitis durch Typhusbacillen $4^1/_2$ Jahre nach überstandenem Typhus) u. a. m. — Auch bei Bacillenruhr (Typus Shiga-Kruse) kommt mehrjährige Dauerausscheidung der Bacillen nach scheinbar völliger Genesung vor (Küster[185]). Im durchaus normal aussehenden Sputum von geheilten Fällen von Pestpneumonie sah E. Gotschlich[5] den Pestbacillus bis zu 76 Tagen, Métin[6] nur bis zu zehn Tagen erhalten bleiben; in Sputum und Speichel von Personen, die croupöse Pneumonie durchgemacht haben, konnte Netter[7] den Fränkelschen Diplococcus in 60 Proz. der Fälle nachweisen, und noch nach einem Zeitraum von drei Jahren (wobei merkwürdigerweise die in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz

stark verminderte Virulenz später wieder sich als vollkommen hergestellt erwies!); Influenzabacillen halten sich bis zu einem Jahre nach der Genesung im Sputum (Finkler[8]); Diphtheriebacillen wurden von einer ganzen Reihe von Autoren wochen- und monatelang auf der Mund- und Nasenschleimhaut (sowie in den Nebenhöhlen der Nase) bei Genesenen nachgewiesen, einmal sogar bis zu 7½ Monaten (Schäfer[9]); betreffend andere Angaben vgl. Gladin[10], Wolff[11], Russell[12], Mac Gregor[13], und insbesondere die zusammenfassende kritische Darstellung bei Sauerbeck[208]; dieser Autor konnte keine gesetzmäßige Beziehung zwischen der Schwere der vorangegangenen Erkrankung einerseits und der Virulenz und Persistenz der Diphtheriebacillen andererseits feststellen; Stadler[209] findet virulente Diphtheriebacillen hauptsächlich bei Kindern, die durch chronische Erkrankungen geschwächt waren. Auch manche Formen von Conjunctivitis (durch den Koch-Weeksschen Bacillus hervorgerufen) können einen sehr chronischen Verlauf annehmen, und so die virulenten Erreger im Konjunktivalsack scheinbar völlig gesunder Personen vorhanden sein (Weichselbaum & Müller[14], Hoffmann[15], Meyerhof[181]). Ueber die eminente praktische Bedeutung der latenten chronischen Gonorrhöe vgl. im speziellen Teil (Bd. II). Nach Wundinfektionskrankheiten können sich die Eiterkokken insbesondere leicht in Lymphdrüsen, Narbengewebe und versteckten kleinsten Abzessen erhalten (nach Schnitzler[16]) im Narbengewebe bis zu einem Jahre, in latenten Knochenherden bis 1½ Jahr Staphylokokken nachweisbar). Auch hier, ganz ähnlich wie beim Typhus, sind die Gallenwege eine Prädilektionsstelle einer oft sehr lange persistierenden latenten Infektion (J. Koch[204a]). In allen diesen Fällen sind die Kokken abgekapselt und so den bakteriziden Einwirkungen der Körpersäfte entzogen; durch Traumen aber können sie aufs neue mobil gemacht werden und ihre pathogene Wirkung entfalten; oft kommt das Recidiv an einem vom ursprünglichen Herde weit entfernten Körperteil zustande, meist an dem (durch das Trauma gesetzten) Locus minoris resistentiae; hierher gehören alle die zahlreichen klinischen Erfahrungen über plötzliche Entstehung primärer osteomyelitischer Herde nach Traumen; vgl. z. B. auch den von Levy[17] berichteten Fall akuter Endocarditis ½ Jahr nach septischem Abort. Besonders zahlreich sind die klinischen Erfahrungen über Recidive bei Erysipel und anderen Streptokokkeninfektionen (Lenhartz[182]). — Auch für Tuberkulose sind ähnliche Fälle hinreichend bekannt, wo nach Stillstand und Heilung (in klinischem Sinne!) des Prozesses in der Lunge ganz plötzlich eine Knochen-, Meningen- oder gar eine akute Miliartuberkulose entsteht; in solchen Fällen sind es gewöhnlich die Bronchiallymphdrüsen, in denen das Virus sich sehr lange Zeit in latentem Zustand erhalten hat; Lubarsch[183] fand in Bronchialdrüsen latente tuberkulöse Herde von über zehnjährigem Bestande. Auch Rabinowisch[205] konnte vollvirulente TB. aus ganz verkalkten, scheinbar ausgeheilten Herden aus Lunge und Lymphdrüsen züchten. Pietrzikorski[184] beobachtete gar einen Fall von Gelenktuberkulose mit 22-jähriger Latenz. Bei den durch Protozoen verursachten Infektionen ist ein eminent chronischer Verlauf und jahrelange Latenz geradezu die Regel (R. Koch[186]).

Im unmittelbaren Anschluß an die bisher betrachteten Fälle des latenten Vorkommens von Infektionserregern in der Rekonvaleszenz

stehen andere Fälle, in denen eine vorangegangene typische klinische Manifestation der betreffenden Infektion nicht stattgefunden hat (oder, was für viele Fälle wohl zutreffender ist, anamnestisch nicht nachgewiesen werden konnte), in denen also die latente Infektion von vornherein einen sehr gutartigen, meist eminent chronischen Charakter zeigte. Hierher gehören manche Typhusbacillenträger, die angeblich nie an Abdominaltyphus, sehr wohl aber an Gallenkoliken gelitten haben; (Baumann[206]); vgl. auch einen Fall bei Nieter[207], wo gleichzeitig Typhus- und Paratyphus-B-Bacillen im Stuhl nachweisbar waren; ferner die von Martini[187] beschriebenen „Dysenterie-Amöbenträger", die — bei sonst völligem Wohlbefinden — als einziges Symptom kleinste blutige Schleimbeimengungen im Stuhl (mit massenhaften Amöben) aufweisen, sowie die ganz analogen latenten Fälle bacillärer Pseudodysenterie von Liefmann & Nieter[188] (bei denen trotz der klinischen Latenz als untrügliches Kennzeichen eines pathologischen Prozesses der positive Ausfall der Serumreaktion mit dem Blute der Bacillenträger zu konstatieren war!). Besonders häufig finden sich derartige latente Infektionsprozesse in den oberen Atmungswegen; so chronische Streptokokken-Angina an den Tonsillen, von der aus noch nach jahrelangem Bestehen schwere septische Allgemeinerkrankungen und Herzfehler ausgehen können (Lenhartz[183], Hess[189], Kretz[190], Nenninger[191]); ferner die chronische Meningokokkenpharyngitis (v. Lingelsheim[192]), sowie die zwar akute aber gutartige Meningokokkenrhinitis (Scherer[40], Schiff[41], Kiefer[42]), — weiterhin die durch Diphtheriebacillen verursachten (gleichfalls klinisch gutartigen Krankheitsbilder der Rhinitis fibrinosa (Gerber & Podach[43], Treitel & Koppel[44], Revenel[45], Reichenbach[46], Morf[47]), sowie des chronischen Rachendiphtheroids (Fall einer jahrelang bestehenden Infektiosität bei E. Neisser[193]), — endlich der oft jahrelang klinisch durchaus latent bleibende Primäraffekt der Lepra in der Nase (Sticker[48]).

II. Im Gegensatz zu den Fällen klinischer Latenz, bei denen doch der pathologisch-anatomische Krankheitsprozeß immer noch vorhanden war, stehen die Fälle echter saprophytischer Existenz der pathogenen Mikroben, bei denen nicht nur die klinischen Symptome, sondern auch die krankheitserregende Wirkung des Erregers selbst völlig latent bleiben. Die Ursache für letztere auffallende Erscheinung kann eine verschiedene sein, sei es, weil sich schon an der Eintrittspforte dem Eindringen der Erreger in die Gewebe unüberwindliche Hindernisse entgegengestellen, oder auch wegen mangelnder Virulenz (Aggressivität) der betreffenden Mikroben (die z. B. schon vorher durch latenten Aufenthalt bei Rekonvaleszenten in ihrer vollen Lebenstätigkeit beeinflußt worden waren). Hierher gehören die sattsam bekannten Fälle des Befundes von echten Diphtheriebacillen (Kober[66], Ustvedt[194], Büsing[210], Hasenknopf & Rothe[211]) und Meningokokken (v. Lingelsheim[192], Herford[195], Bruns & Hohn[196], Flatten[197], Bochalli[212a], Trautmann[213], Selter[214]) bei scheinbar gesunden Personen, und zwar nicht etwa in ubiquitärer Verbreitung, sondern fast ausschließlich in der unmittelbaren Umgebung der Kranken, hier aber bisweilen sehr häufig; z. B. fand Trautmann[213] in manchen Familien alle Personen als Meningokokkenträger. Auch TB. sind mehrfach auf der Nasenschleimhaut von Personen gefunden worden, die in Phthisikerräumen zu tun hatten (Straus[49],

Moeller[50]); negative Befunde betreffs TB. bei Le Noir & Camus[221], betreffs Leprabacillen bei Felix[222].

Betreffs saprophytischen Vorkommens von Typhusbacillen im Organismus vgl. insbesondere bei Scheller[203], wo der rein akzidentelle Charakter der Typhusbacillenausscheidung bei diesen „Zwischenträgern“ sich untrüglich dadurch erwies, daß die Ausscheidung sofort verschwand, sobald die Infektionsquelle (Ansteckung seitens eines Dauerausscheiders) beseitigt war. Conradi[215] hat für diese in ganz analoger Weise bei Paratyphus vorkommende meist nur kurze Zeit (einen einzigen Tag!) dauernde Ausscheidung des Virus, das wahrscheinlich mit der Nahrung aufgenommen war, den treffenden Ausdruck „alimentäre Ausscheidung“ geprägt; selten fanden sich die Paratyphusbacillen im Harn oder im kreisenden Blut; für ähnliche seltene Fälle betreffs latenten Vorkommens von Typhusbacillen im Blut vgl. bei Busse[216]; es handelt sich um Phthisiker, bei denen Typhus sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch sicher ausgeschlossen werden konnte und bei denen die Typhusbacillen wahrscheinlich durch die tuberkulösen Darmgeschwüre passiv ins Blut verschleppt worden waren. Bemerkenswert ist ferner eine Beobachtung von Cler und Ferrazzi[198], wobei innerhalb einer Gruppe von Leuten, die sich der gleichen Infektion ausgesetzt hatten (Trinken verseuchten Wassers!), eine größere Anzahl tatsächlich an Abdominaltyphus erkrankten, während bei sechs anderen, die ganz gesund geblieben waren, die Typhusbacillen in den Faeces nachgewiesen werden konnten; das Fehlen der spezifischen Serumreaktion im Blute dieser „Bacillenträger“, beweist, daß die Typhusbacillen überhaupt keine Gelegenheit hatten, mit dem lebenden Gewebe in Wechselwirkung zu treten und daß sie offenbar meist schon an der Eintrittspforte selbst zurückgehalten wurden. Hiermit erklärt sich auch, wenigstens für einen Teil der Fälle, die merkwürdige Tatsache, daß die pathogenen Bakterien in solchen latenten Fällen oft sehr lange Zeit (Wochen und Monate) saprophytisch zu existieren vermögen; in anderen Fällen scheinen die latenten Erreger durch Angewöhnung an die neuen Lebensbedingungen eine gewisse Resistenz gegen die bakterizide Wirkung der Körpersäfte zu erwerben, und es ist bekannt, daß die sogenannten „serumfesten“ Kulturen fast immer direkt aus dem Tierkörper stammen (vgl. auch oben beim Kapitel „Variabilität“); endlich befähigt oft die Symbiose mit anderen Bakterien zum langdauernden latenten Leben der Infektionserreger im Organismus, wobei insbesondere die Ruhr einen günstigen Nährboden sowohl für Typhusbacillen (Liefmann und Nieter[188]) als auch für Choleravibrionen (vgl. F. Gotschlichs Befunde der spezifischen El-Tor-Vibrionen ausschließlich bei Dysenteriekrankheiten!) darstellt. —

Unter dem Einfluß infektions-begünstigender Momente können jedoch die bis dahin latenten Mikroben ihre volle Wirkung manifestieren. Sehr instruktiv sind in dieser Beziehung die Beobachtungen von Vincent[199], Tarozzi[200] und Canfora[217], wonach Tetanussporen (durch Erhitzen ihrer Gifte und dadurch ihrer Aggressivität beraubt), in den Organismus eingeführt, lange Zeit latent daselbst verharren, und dann doch später von einer (aseptisch angelegten) Stichverletzung aus tödlichen Tetanus verursachen können; so erklären sich gewiß manche Fälle von sogenanntem „spontanen“ oder „rheumatischen“ Tetanus. Auch Soprana[201] bestätigt, daß auf eine aseptische Wunde Bakterien aus einem fern-

gelegenen Infektionsherd übergehen und daselbst ihre pathogene Wirkung auslösen können. In anderen Fällen tritt die Autoinfektion ein, wenn durch irgendwelche äußere Einwirkungen eine lokale oder allgemeine Schädigung des Organismus gesetzt und dadurch seine Widerstandsfähigkeit gegen die bisher latenten Krankheitserreger vermindert wird; vgl. betreffs Autoinfektion bei Typhusbacillenträgern den (tödlichen) Fall von LEVY & KAYSER[218], bei Meningokokken die Fälle von BRUNS[196], BOCHALLI[212b] und HERFORD[195]. — Weitaus wichtiger als die Selbstinfektion ist die Verbreitung der Ansteckung seitens der Keimträger auf Gesunde; vgl. hierüber insbesondere den Sammelbericht von KIRCHNER, R. PFEIFFER, GAFFKY, LÖFFLER, v. LINGELSHEIM, KRUSE[219], sowie das Referat von HETSCH[220]. Ausschlaggebend für die Ansteckungsfähigkeit latenter Fälle sind in erster Linie die quantitativen Verhältnisse der Ausscheidung des Virus, und zwar sowohl der Masse als auch der Zeitdauer nach; hiernach erklärt es sich, daß insbesondere beim Abdominaltyphus und auch bei der Genickstarre die Uebertragung durch latente Fälle eine geradezu souveräne Rolle spielt, während sie bei den meisten übrigen bakteriellen Infektionskrankheiten gegenüber der Bedeutung der manifest Erkrankten sehr zurücktritt. Bei den durch Protozoen und Spirochäten verursachten Krankheiten wiederum spielt die Infektion seitens latenter Fälle deshalb eine so wichtige Rolle, weil hier das Virus lange Zeit — oft durch Jahre hindurch — konserviert wird.

In den bisher besprochenen Fällen handelt es sich um latente Existenz spezifischer fremder Eindringlinge, und demgemäß finden sich die Keimträger nicht etwa in ubiquitärer Verbreitung, sondern stets fast ausschließlich in der unmittelbaren Umgebung des Erkrankten. Wo einmal ausnahmsweise keine Beziehung der Keimträger zu einem spezifisch Erkrankten nachgewiesen werden kann (vgl. z. B. einen von KUTSCHER & HÜBENER[202] beobachteten Meningokokkenträger aus ganz infektionsfreiem Milieu), da muß man sich vor allem der Schwierigkeiten eines solchen epidemiologischen Nachweises bewußt bleiben; es können ja auch indirekte Beziehungen, durch Vermittlung anderer Keimträger, bestehen. Auch in zeitlicher Beziehung ist das Auftreten latenter Fälle an die klinisch manifesten Fälle gebunden; daher ihre Häufigkeit auf der Höhe der Epidemie und andererseits ihre Seltenheit außerhalb des epidemischen Ausbruchs, sowie der Parallelismus zwischen der Zahl der Keimträger und der klinischen Fälle innerhalb der Epidemie (BRUNS & HOHN[196], SCHELLER[203b]). —

An letzter Stelle haben wir uns nunmehr der Betrachtung derjenigen Fälle zuzuwenden, in denen gelegentlich eine krankheitserregende Wirkung (Selbstinfektion) von ganz ubiquitären und alltäglichen Bewohnern der äußeren und inneren Körperoberflächen ausgeht. Die zahlreichen hierher gehörigen Fälle werden am besten nach den verschiedenen Körperteilen, welche der Selbstinfektion als Eintrittspforte dienen, besprochen, wobei es oft für das Verständnis dieser Vorgänge erforderlich ist, die normale saprophytische Flora der betreffenden Körperteile kennen zu lernen.

1. Auf der äußeren Haut werden die verschiedenen Arten des Staphylococcus pyogenes in großer Häufigkeit und Verbreitung angetroffen; ganz regelmäßig fanden PERRIN & ASLANIAN[18] den Staphylococc. albus, häufig auch den Aureus, auf der Oberlippe und an den

Nasenlöchern; daß auch Erysipel besonders häufig von letzterer Stelle ausgeht, ist bekannt. Sehr häufig fand Fürbringer[19] die Eiterkokken an der Haut der Finger, insbesondere im Unternagelraum, selbst wenn grobsinnlich wahrnehmbarer Fingernagelschmutz nicht vorhanden war; eine regelmäßige Beziehung zu vorhergegangener Hantierung mit infektiösem Material ließ sich nicht nachweisen; oft waren die Eiterkokken aufzufinden noch tagelang nachdem eine Berührung mit Eiter vorangegangen war; Preindelsberger[20] fand im Fingernagelschmutz sogar Streptokokken. J. Koch[20 b] untersuchte die Staphylokokken der Haut auch auf Agglutinationsfähigkeit mit spezifischem Serum und auf Hämolyse, sowie auf pathogene Wirkung bei intravenöser Verimpfung auf Kaninchen; Pathogeneität und Hämolyse waren — wenn überhaupt vorhanden — sehr viel schwächer als bei Staphylokokken aus Eiter gezüchtet; doch verwischten sich diese Differenzen schon nach wenigen Passagen durch den Tierkörper völlig.

In Anbetracht der ubiquitären Verbreitung der Eiterkokken in der Haut ist es nicht zu verwundern, daß auch Operationswunden, unter allen anti- und aseptischen Kautelen angelegt, in der größeren Mehrzahl der Fälle keimhaltig sind und oft sogar typische Eitererreger enthalten (Bossowski[21], Büdinger[22], Brunner[23], Riggenbach[24]). Meist findet sich der Staphylococc. pyogen. albus (dessen Anwesenheit sogar in der Mehrzahl der Fälle die Heilung per primam nicht beeinträchtigt); seltener finden sich der Staph. aureus, Streptokokken, Tetragenus; zweimal wies Riggenbach[24] typische Tetanusbacillen nach, ohne daß klinische Erscheinungen vorgelegen hätten. Accidentelle Wunden sind schon nach wenigen Minuten mit zahlreichen Bakterien infiziert, die meist in kleinsten Blutgerinnseln sitzen; besonders zahlreiche Keime finden sich in Kopfwunden (Brunner[23]). Auch nach Laparotomien (wobei doch mit ganz besonders peinlicher Sorgfalt verfahren wird!) fanden Auché & Chavannaz[25] in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle Staphylococc. albus, einmal sogar den Aureus, — ohne daß dadurch der Heilungsverlauf gestört wurde. Andererseits zeigte freilich Küstner[26], daß manche Todesfälle nach Laparotomien, die früher dem Shock zugeschrieben wurden, in Wirklichkeit auf eine durch Streptokokken verursachte allgemeine Sepsis mit peritonealer Eintrittspforte zurückzuführen sind. — Bemerkenswerterweise wird der physiologische Prozeß der Demarkierung des kindlichen Nabelstranges durch Eitererreger bewirkt; Cholmogorow[27] fand in dem anfangs vollständig keimfreien Nabelstrang später regelmäßig Staphylococc. albus und citreus; seltener fanden sich der Aureus und Streptokokken. Ueber die Einwanderung der Eitererreger vom Warzenhof in die Brustdrüse und ihr regelmäßiges Vorkommen in normaler Frauenmilch vgl. oben.

Unter den Momenten, welche seitens der auf der Haut schmarotzenden Eitererreger Selbstinfektion veranlassen können, sind zu nennen: Sekretstauungen in den Talgdrüsen (Akmepusteln), besonders bei gleichzeitiger Reizung der Haut an gewissen Körperstellen durch starke Schweißabsonderung, sowie Reibung und Druck seitens der Kleidung, — Herabsetzung der örtlichen oder allgemeinen Widerstandsfähigkeit (Vereiterung von Brandblasen resp. Furunkulose bei Diabetes); Mischinfektion (Vereiterung der Pusteln bei Variola).

2. Die Befunde verschiedener Autoren betreffend den Bakterien-

gehalt der normalen Conjunctiva differieren erheblich; LACHOWICZ[28] fand völlige Sterilität in 69 Proz. der Fälle, LAWSON[29] nur in 20,5 Proz, WOLKOWITSCH[30] nur in 10 Proz. der Untersuchungen. BACH[31] fand häufig Mikroben, die sich bei Ueberimpfung auf die Kaninchencornea als pathogen erwiesen; desgleichen fanden FICK[32] und LUNDSGAARD[33] den Staphylococc. aureus, OERTZEN[34] den Pneumococcus (in 4 Proz. der Untersuchungen aus normalen Conjunctiven!), HEINERSDORFF[35] Xerosebacillen. Hauptsitz der Bakterien (darunter in etwa der Hälfte der Fälle Staphylokokken) ist der Lidrand (BRANDT[223]). Manche Autoren (LACHOWICZ[28], WOLKOWITSCH[30]) fanden nie pathogene Keime. Unter normalen Verhältnissen stellen Lidschlag und Tränenabfluß mächtige Schutzmittel der Conjunctiva dar (BACH[31], VAN GENDEREN-STORT[36]). Betreffs der Rolle der Autoinfektion des Auges, insbesondere wenn durch traumatische Einwirkung zum Locus minoris resistentiae geworden, vgl. bei PANAS[37]. Betreffs latenten Vorkommens des KOCH-WEEKSschen Bacillus vgl. oben.

3. Die Nasenhöhle bietet infolge des anatomischen Baues ihrer Schleimhaut und durch ihre Kommunikationen mit zahlreichen Nebenhöhlen die günstigsten Bedingungen für ein länger dauerndes latentes Leben von Mikroorganismen. WRIGHT[38] fand häufig den Staphylococc. aureus, v. BESSER[39] daneben oft den Pneumococcus und Streptokokken, selten den Bac. Friedländer; vgl. insbesondere die zusammenfassende Uebersicht von HASSLAUER[224]; in qualitativer Hinsicht ist die bakterizide Flora der Nasenhöhle beim Gesunden und Kranken dieselbe, quantitativ aber besteht beim Kranken eine Vermehrung; am Naseneingang findet sich, wie vorauszusehen, eine besonders starke Häufung (KLEMPERER[225]). Die Nebenhöhlen der Nase sind normalerweise steril (v. BESSER[39], TOERNE[226]). Die Eitererreger der Nasenhöhle kommen in Betracht bei Empyem des Antrum Highmori, bei Otitis media, sowie auch bei Gesichtserysipeln, die von den Nasenöffnungen ausgehen.

4. In der Mundhöhle finden sich schon normalerweise sehr zahlreiche Bakterien und viele verschiedene Arten, von denen die meisten übrigens künstlich nicht züchtbar sind (MILLER); viele Arten wirken als Fäulnis- und Gärungserreger; sie sind es, die in der unsauber gehaltenen Mundhöhle durch Zersetzung der zwischen den Zähnen haftenden Speisereste den Foetor ex ore erzeugen, desgleichen bei Kranken infolge der Schwächung der Widerstandskraft, durch übermäßige Wucherung und durch Desquamation des Zungenepithels den Zungenbelag verursachen; endlich kommt auch die Caries der Zähne durch ihre Einwirkung zustande, indem zunächst durch die bei den Mundgärungen gebildete Säure das Zahnbein entkalkt wird und dann der Ansiedlung der Bakterien in den Dentinkanälchen keinerlei Widerstand mehr bietet (MILLER[51]). Uebersichtliche Zusammenstellung derjenigen Keime der Mundhöhle, die gelegentlich pathogene Wirkung entfalten können, siehe bei MILLER[51] und KREIBOHM[52]. — Von bekannten pathogenen Bakterien sind zu nennen: Der Pneumococcus FRÄNKEL wurde von BÉSANÇON & GRIFFON[51] vermittelst eines elektiven Nährbodens ganz konstant auf der Oberfläche der Tonsillen gesunder Personen aller Altersklassen (3—60 Jahren) gefunden und auch bei solchen, die außer jeder Infektionsgelegenheit gewesen waren. Immerhin konnten PARK, WILLIAMS, HISS & BUERGER[227] häufig einen Zusammenhang mit Fällen klinisch

manifester Pneumonie konstatieren. Desgleichen fanden Hilbert[54] und Bésançon & Widal[55] pyogene Streptokokken regelmäßig in der Mundhöhle; analoge Befunde betreffs Staphylokokken hatte Netter[56], während er den Bac. Friedländer in nur etwa 4 Proz. der untersuchten Fälle nachweisen konnte. Häufige, wenn auch nicht absolut konstante Befunde von Pneumokokken und Staphylokokken siehe bei Biondi[56a], von Streptokokken bei Herzberg[228]; letztere fand Dörnberger[57] besonders bei Kindern in 60 Proz. der Fälle. Von sonstigen Befunden sei erwähnt: Micrococcus tetragenus (Stooss[57a], Delalande[58]), Colibacillen (Gilbert & Choquet[59]), Typhusbacillen (Lucatello[60], Dwueglasgow[61]), Bacillus hastilis („Stinkspieße") (Seitz[62]). Latente Tuberkulose der hypertrophischen Rachen- und Gaumentonsillen bei Kindern ist von Réthi[63] und Breitung[64] beschrieben; Marzinowky[65] fand in den normalen Mandelkrypten ziemlich häufig einen dem T.-B. sehr ähnlichen Bacillus. — Die in der Mundhöhle enthaltenen pathogenen Keime können gelegentlich pathogene Wirkungen entfalten; insbesondere ist die Angina meist auf Autoinfektion zurückzuführen, wobei als prädisponierende Momente insbesondere die Erkältung, vielleicht auch schon die Ansammlung größerer Mengen von Bakterien in den Mandelkrypten in Betracht kommen. Ferner kann durch mechanische oder chemische Reizung des Zahnfleisches (kleinste Traumen durch scharfe Zahnkanten usw. — Merkurialismus) ein Locus minoris resestentiae geschaffen werden, an dem die Mundbakterien ihre pathogenen Eigenschaften entfalten können; mit Vorliebe gehen auch krankhafte Prozesse von kariösen Zähnen aus. Ganz besonders verhängnisvoll kann endlich die Rolle der Mundbakterien (speziell der Streptokokken) bei Mischinfektionen (Diphtherie, Noma, Angina Ludovici) werden. — Autoinfektion seitens der Mundbakterien kann aber auch an anderen Körperstellen zustande kommen (vgl. den Fall von Seitz[67], wo seitens der auf der gesunden Tonsille schmarotzenden latenten Diphtheriebacillen eine diphtherische Infektion eines Panaritiums am Finger derselben Person zustande kam); besonders wichtig ist die Rolle, welche die Mundbakterien für die Autoinfektion der tieferen Luftwege spielen.

5. Was den Keimgehalt der tieferen Luftwege (unterhalb der Stimmritze) und der Lungen anbetrifft, so sind verschiedene Forscher zu scheinbar ganz entgegengesetzten Resultaten gekommen. Während nämlich Hildebrandt[68], F. Müller[69], Barthel[70], Klipstein[71], Göbell[72] die normale Länge sowohl an frisch getöteten Tieren als auch an Menschen post mortem stets absolut oder doch nahezu steril fanden und hiernach die etwa auftretenden vereinzelten Kolonien mit größter Wahrscheinlichkeit als Verunreinigungen (sei es durch hinabgeflossenen Mundhöhleninhalt, sei es accidentell während der Untersuchung) ansehen zu müssen glaubten, — zeigte Dürck[73], daß sowohl die Lungen frisch getöteter größerer Schlachttiere als auch die normalen Lungen des Menschen post mortem häufig ein Bakteriengemisch enthalten und oft sogar pathogene Arten (beim Menschen hauptsächlich Pneumokokken, daneben, und auch bei Tieren, Staphylo- und Streptokokken, Bac. Friedländer); zu ganz analogen Resultaten kam Beco[74]. Babes[270] fand die ganz normale Lunge des Menschen stets keimfrei, während bei Lungenveränderungen (auch bei Oedem) Bakterien, insbesondere Pneumokokken nachzuweisen waren. Selter[229] fand Pneumokokken bei ge-

sunden Meerschweinchen und Kaninchen nicht nur in den Lungen, sondern auch in anderen Organen; ähnliche Befunden werden von TIZZONI & PANICHI[230] auch von Menschen berichtet. Noch größere Meinungsverschiedenheiten ergeben sich betr. des Keimgehalts von Larynx, Trachea und Bronchi; GÖBELL, KLIPSTEIN und THOMSON-HEWLETT[74] behaupten auch für diese Teile absolute Keimfreiheit: BARTHEL und WARGUNIN[74b] finden fast immer Bakterien in den großen und mittleren Bronchi, JUNDELL[75] findet die Trachea (am Lebenden!) etwa in der Hälfte der Fälle steril, in den übrigen Fällen Streptokokken und einen dem Gonococcus ähnlichen Diplococcus, F. MÜLLER findet zuweilen Bakterien in der Trachea. Während man früher geneigt war, in Analogie mit der Keimfreiheit der übrigen inneren Organe auch bei der Lunge den negativen Ergebnissen größere Beweiskraft zuzuschreiben als den positiven und letztere auf Versuchsfehler zurückzuführen (Hinablaufen von Mundhöhlensekret, — Möglichkeit eines stattgefundenen agonalen Eindringens bei den Sektionsbefunden), — kann dieser absolut ablehnende Standpunkt jetzt nicht mehr aufrecht erhalten werden, nachdem NENNINGER[76] durch Versuche mit spezifischen Bakterien erwiesen hat, daß letztere durch den (forcierten) Inspirationsstrom aus der Mundhöhle bis in die feinsten Verzweigungen der Luftwege verschleppt werden. Hiernach ist die Möglichkeit latenten Vorkommens von Bakterien in den Lungen, sowie der Selbstinfektion von der Mundhöhle aus sehr wohl gegeben; als prädisponierende Momente für letztere kommen insbesondere Erkältung, lokale Hyperämie, Traumen in Betracht, alles Momente, deren Bedeutung für die Entstehung der Pneumonie durch klinische Beobachtungen schon längst festgestellt ist. — Von langer Dauer kann die Existenz von Bakterien in den Lungen selbst nicht sein, da sie entweder bald durch die bakteriziden Wirkungen des Lungengewebes (GRAMASCHIKOFF[77], HILDEBRANDT[68], LÄHR[78]) vernichtet werden, oder durch den Lymphstrom in die Bronchiallymphdrüsen verschleppt werden, wo sie dann längere Zeit latent bleiben können. Der postmortale bakteriologische Befund in den Lungen (Sterilität oder Anwesenheit von Keimen und spezifische Natur der letzteren) hängt daher wesentlich von den Verhältnissen der Atmung in der letzten Zeit vor dem Tode ab; so erklärt NENNINGER[76] (aus den Versuchsprotokollen der Autoren selbst!) die scheinbaren Widersprüche früherer Angaben. — Bemerkenswert ist noch, daß MOORE[79] in den oberen Luftwegen gesunder Haustiere oft pathogene Bakterien (der Swine-plague-Gruppe, Streptokokken usw.) fand, die für die Aetiologie sporadischer und in ihrer Genese oft unerklärlicher Fälle von Tierseuchen vielleicht eine wichtige Rolle spielen.

6. Im Darmkanal besteht schon im normalen Zustand eine reichhaltige Bakterienflora; Näheres darüber, sowie insbesondere über ihre Abhängigkeit von der Nahrung, ihre Anpassung an die betr. Darmabschnitte, individuell verschiedene Rassen von Darmbakterien bei verschiedenen Personen usw. siehe in Bd. II, „Bact. coli commune“. — Häufig ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß die normalen Darmbakterien dem Organismus nützlich, ja geradezu unentbehrlich seien, indem sie durch ihren Stoffwechsel und ihre Fermentwirkungen am Verdauungsprozeß mitwirken. NUTTALL & THIERFELDER[80] haben jedoch durch ihre klassischen Untersuchungen an absolut keimfrei (durch Kaiserschnitt) geborenen und keimfrei gehaltenen und ernährten Meerschweinchen gezeigt, daß, auch ohne

jede Mitwirkung von Bakterien, dennoch die Verdauungsvorgänge im Darm vollständig und typisch ablaufen, wie am normalen Tier, daß demnach die Darmbakterien für die Verdauung nicht unentbehrlich sind. Levin[81] bestätigte dies durch seine Untersuchungen an arktischen Tieren, deren Darminhalt er stets steril fand. Desgleichen Metschnikoff, Weinberg, Pozerski, Distaso & Berthelot[231] an einem indischen herbivoren Wirbeltier (Pteropus) mit nahezu sterilem Darm. In neuester Zeit hat jedoch Schottelius[82] erwiesen, daß absolut keimfrei gehaltene Hühnchen nur eine kurze Frist zu leben vermögen und dabei keine Gewichtszunahme zeigen, während die Kontrolltiere mit normaler bakterienhaltiger Nahrung gut gedeihen; für das Hühnchen scheinen also die normalen Darmbakterien wirklich unentbehrlich zu sein, so daß man von einer echten Symbiose derselben mit dem Organismus sprechen kann. — Im letzteren Sinne ist wohl auch die Beobachtung Bizzozeros[83a] auszulegen, der im normalen Hundemagen konstant feinste Spirillen im Innern der Belegzellen der Magendrüsen fand. Dagegen ist die von Ribbert[84], Bizzozero[83b] Manfredi[85], Ruffer[86] konstant beobachtete Einlagerung von Bakterien in den obersten Schleimhautschichten des Processus vermiformis und des Sacculus rotundus bei Kaninchen wahrscheinlich als rein passive Aufnahme aufzufassen, indem durch Kulturversuch festgestellt ist, daß diese Mikroben nicht mehr wachstumsfähig sind. Nach Ankersmit[232] ist die Milchsäuregärung im Pansen des Rindes auf bakterielle Tätigkeit zurückzuführen, während für ihre Beteiligung an anderen Verdauungsvorgängen, insbesondere an der Celluloseverdauung, jeder Anhaltspunkt fehlt. Im allgemeinen aber sind, wie gesagt, die Bakterien an den Verdauungsvorgängen nicht direkt beteiligt; eine Tatsache die ganz deutlich in diesem Sinne spricht, ist die zuerst von Kohlbrugge[233] erkannte und seitdem von zahlreichen anderen Autoren bestätigte S t e r i l i t ä t (bzw. wenigstens B a k t e r i e n a r m u t) des l e e r e n D ü n n d a r m s (Klein[234], Heinick[235], Landsberger[236], Ballner[237], Jundell[238], Ankersmit[232], Rolly[239]). Nach letzterem Autor sind es nicht etwa die Sekrete, welche nach Passage des bakterienreichen Speisebreis die prompte Sterilisierung des Dünndarms bewirken — (diese Sekrete stellen im Gegenteil sogar einen guten Nährboden für Bakterien dar!) —, sondern (neben rein mechanischer Ausstoßung) geht eine bakterielle Wirkung von seiten der lebenden Darmwand aus, — daher auch bei Schädigung der letzteren lokale Vermehrung der Bakterien eintritt. Jenseits der Bauhinschen Klappe ändert sich das Bild vollständig und es treten massenhafte Bakterien auf, die dann im ganzen Dickdarm zu finden sind. Ueber die Bedeutung dieser Flora des Dickdarms sind die Ansichten ebenfalls geteilt; während Metschnikoff[240] den Dickdarm als ein unnützes, ja schädliches Organ ansieht und für die verschiedensten Autointoxikationen verantwortlich macht, glaubt Kohlbrugge geradezu die phsiologische Bedeutung des Coecums im Sinne einer natürlichen Brutstätte für die mit dem Organismus symbiotisch lebenden Bakterien anzusehen. Wahrscheinlich haben die Stoffwechselprodukte der normalen Darmbakterien eine begünstigende Wirkung auf die Peristaltik; so erklärt sich, daß — ganz ohne qualitative Aenderung der Darmflora — durch Ueberhandnehmen der Bakterien Diarrhöe (Strasburger[241]) und andererseits durch Verminderung der normalen Darmflora Konsti-

pation (Lohrisch[242]) entsteht. — Was die qualitativen Verhältnisse der Bakterienflora des Darmes und Faeces angeht, vgl. zunächst die monographischen Darstellungen bei Schmidt und Strasburger[243], Moro[244] und Sittler[245], deren letztere die Verhältnisse beim Säugling betreffen. Nach Tissier[246] ist die Bakterienflora des normalen Säuglingsstuhls bei Frauenmilchernährung eine sehr einheitliche; ganz überwiegend findet sich, oft fast in Reinkultur, ein obligat anaerober, grampositiver Diplobacillus mit zugespitzten Enden, „Bac. bifidus", während bei Darmerkrankungen dieser Bacillus verschwunden ist und an seiner Stelle eine oft sehr vielgestaltige Flora Platz gegriffen hat, wobei insbesondere ein gleichfalls anaerober „Bac. perfringens" die wichtigste ätiologische Rolle für das Zustandekommen von Diarrhöen spielt; diese Diarrhöen sind auch übertragbar (per os), doch kann der Perfringens nur dann den Bifidus verdrängen, wenn im Darm nur wenig Kohlehydrate vorhanden sind; dementsprechend bekämpft Tissier diese Darmerkrankungen mit Erfolg durch eine eiweißarme und zuckerreiche Diät, so wie durch Darreichung von Milchsäurebacillen, die den Perfringens zurückdrängen und mit dem Bifidus symbiotisch zu leben vermögen. Neben dem Bifidus finden sich im Säuglingsstuhl nach Moro noch Bac. aerogenes und Bact. coli, sowie die sog. „acidophilen" Bacillen (Weiss[247], Mereshkowsky[248]) und anaerobe unbewegliche Buttersäurebacillen. Bei Kuhmilchernährung treten im Stuhl zahlreiche meist gramnegative Formen auf. Die räumliche Verteilung der oben genannten Bakterien des normalen Säuglingsstuhls gestaltet sich im Darm folgendermaßen: Im Dünndarm überwiegt der Bac. aerogenes, der hier für seine Entwicklung günstige Bedingungen — Milchzucker und Sauerstoff — vorfindet (F. Lehmann[249]), während Bact. coli den Dünndarm bevorzugt; der Bifidus ist im Dünndarm nur in versprengten Exemplaren zu finden, tritt dann aber im Coecum mit einem Schlage ganz massenhaft auf. — In den Ausführungsgängen der großen Verdauungsdrüsen sitzen ganz vorwiegend Anaeroben, während die Verzweigungen innerhalb des Drüsenparenchyms selbst steril sind; vgl. betreffs Parotis und Pankreas bei Gilbert und Lippmann[250], betreffs Speicheldrüse bei Fiorani[251]; in den Gallengängen finden sich normaliter nur in dem dem Darm zunächst liegenden unteren Drittel Bact. coli neben Anaeroben, während im oberen Drittel des Duct. choledochus konstant nur Anaeroben vorkommen und die Lebergänge fast stets schon in ihrem unteren Teil (abgesehen von seltenen Anaeroben-Befunden) sich als steril erweisen; wiederum fanden Legrand und Axisa[252] in Leberabszessen Anaeroben, offenbar von den Gallengängen aus eingewandert.

Die in der normalen Galle ziemlich häufig gefundenen Bakterien (Létienne[130]) können bei Gallensteininkarzeration in die Gallengänge eindringen und so zunächst zu örtlichen Entzündungen Anlaß geben, an die sich sogar infektiöse Allgemeinerkrankung anschließen kann (Netter & Martha[131], Naunyn[132], Ortner[133]). Auch hier dürfte, wie beim Darm, das die Autoinfektion veranlassende Moment nicht sowohl in der Sekretstauung als solcher, als vielmehr in der mechanischen und Ernährungsschädigung der Wandungen der Gallenwege zu suchen sein.

Die im Darm vorhandenen Bakterien können in einer Reihe von Fällen infolge Durchbrechen oder Durchwachsen der Darmwandung zu

schweren Erkrankungen Anlaß geben. Eine monographische Studie über die bei Perforations-Peritonitis in Betracht kommenden Erreger (Staphylo- und Streptokokken, Pneumokokken, Coli, in besonders verderblichen Fällen auch Pyocyaneus) bringen Dudgeon und Sargent[253]; die Pneumokokken sind wahrscheinlich aus der Mundhöhle hinuntergeschluckt (Ghon[254]). Sehr häufig handelt es sich um Mischinfektion, sowie um Mitwirkung mechanischer und chemischer Noxen bei der Perforation (Tavel & Lanz[119]). Was die durch Magenperforation entstandene Peritonitis anlangt, so erwies sich im Tierversuch anacider Magensaft als viel infektiöser als normal-saurer, offenbar weil im ersteren die Streptokokken einen günstigen Boden fanden (Brunner[255]).

Die Gefahr der Autoinfektion durch Durchwachsen der Darmwand seitens der im normalen Darm lebenden Bakterien ist früher oft überschätzt worden, insbesondere für Allgemeininfektionen beim Säugling (Czerny & Moser[87]); hiergegen hat Fischl[88] geltend gemacht, daß die gastro-intestinalen Erscheinungen oft erst sekundär zustande kommen, und daß die Darmwand auch bei Kindern dem Eindringen von Bakterien einen mächtigen Widerstand entgegengesetzt; die meisten Allgemeininfektionen des Kindesalters gehen nach Fischl nicht vom Darm, sondern vom Respirationstractus aus. Hier sei nochmals der überaus sorgfältigen Versuche M. Neissers[89] gedacht, der weder bei der normalen Verdauung, noch auch bei schwersten mechanischen oder chemischen Schädigungen der Darmschleimhaut (Glassplitter, Krotonöl, Fluornatrium) Durchtritt der Darmbakterien zustande kommen sah; zu ganz analogen Resultaten kamen Simoncini[90] und Tschistovitsch[90a]. Demgegenüber, und in Anbetracht der zahlreichen Versuchsfehler und Täuschungen, denen man auf diesem Gebiete ausgesetzt ist (Austerlitz & Landsteiner[91], Schott[92]), müssen Angaben, wie die von Chvostek & Egger[93], v. Keecki[94], die schon nach ganz geringen Ernährungsstörungen der Schleimhaut Bakteriendurchtritt beobachtet haben, mit größter Reserve aufgenommen werden. — Eine ganz besonders wichtige Rolle für das Zustandekommen einer Autoinfektion vom Darm aus wurde neuerdings dem Darmverschluß bzw. der Stauung des Darminhalts zugeschrieben. In dieser Hinsicht war schon längst bekannt, daß das Bruchwasser eingeklemmter Hernien oft Bakterien enthält, und zwar nicht nur in tödlichen, sondern auch in genesenden Fällen; doch divergieren die klinischen Angaben erheblich, indem Spitta[95], Rovsing[96], Schloffer[97] das Bruchwasser immer oder fast immer steril fanden (selbst nach 5 Tage langem Bestehen der Einklemmung!), während Boennecken[98] stets positive Befunde hatte; in der Mitte stehen die Ergebnisse von Garré[99], Tietze[100], Nicolaysen[101], Scharfe[102], Brentano[103], Ljunggren[104], die nur in einem Teil der Fälle Bakterien im Bruchwasser fanden. Am besten dürfte der von Garré und Tietze vertretene Standpunkt der Sachlage gerecht werden; hiernach ist ein Durchtritt von Bakterien in der Regel nicht zu fürchten, solange das inkarzerierte Darmstück noch reponierbar ist, d. h. so lang es noch keine irreparablen Ernährungsstörungen zeigt; es kommen zwar auch in solchen Fällen klinisch unverdächtigen Darmes zuweilen Bakterien im Bruchwasser vor, doch dann nur in sehr geringer Zahl, so daß, wie die praktische Erfahrung gezeigt hat, die Reponierung des Darmstücks nicht

kontraindiziert und eine Infektion das Peritoneums nicht zu fürchten ist; das Bruchwasser ist in diesem Stadium der Einklemmung „steril im klinischen Sinne" (TIETZE). Hierfür, sowie zur Erklärung der Tatsache, daß selbst bei Darmgangrän das Bruchwasser nicht immer Bakterien enthält, ist die bakterizide Wirkung des Bruchwassers, welche sich gegenüber den zuerst durchgedrungenen Bakterien äußert, von Bedeutung (SCHLOFFER), auch wird es vorkommen, daß die eingeklemmte Dünndarmschlinge leer und demgemäß steril war (vgl. oben bei KOHLBRUGGE, sowie bei RODELLA[256]). Auch darf nicht vergessen werden, daß der Durchtritt von Bakterien bei scheinbar völlig normal aussehender Darmschlinge wahrscheinlich nicht durch die im Bruchsack freiliegende Schlinge selbst, sondern nur durch die (in ihrer Ernährung ja immer geschädigte) Stelle des Einklemmungsringes erfolgen wird (HELMBERGER & MARTINA[257]); für eine Durchgängigkeit der normalen Darmwand beweisen also diese klinischen Erfahrungen natürlich nichts. Was die Arten der im Bruchwasser gefundenen Bakterien anbelangt, so handelt es sich meist nur um ganz wenige unter den zahlreichen Arten des Darmlumens, für die der Darm passierbar geworden ist (LJUNGGREN); zuerst brechen Kokken durch (GARRÉ), was sehr auffallend ist, wenn man bedenkt, daß unter den Darmbakterien die Kokken an Zahl gegenüber den Bacillen ganz zurücktreten; SCHLOFFER fand gelegentlich auch den Pneumococcus und glaubt damit die öfters nach Brucheinklemmung beobachteten Pneumonien in Zusammenhang bringen zu können. — Daß die schweren Allgemeinsymptome bei Ileus wirklich auf bakterielle Toxine zurückzuführen sind, dafür sprechen die Versuche von CLAIRMONT & RANZI[260], denen es gelang durch Mischkulturfiltrate aus gestautem Darminhalt im Tierversuch ganz analoge Erscheinungen hervorzurufen. — Mit Rücksicht auf die divergenten und inkonstanten klinischen Erfahrungen, suchte man der Frage des Bakteriendurchtritts bei Darmeinklemmung auf experimentellem Wege beizukommen; aber auch hier ist keine Einigung erzielt worden. BOENNECKEN[98], ARND[105], MAKLEZOW[106] fanden, bei Einklammerung einer Darmschlinge in einem elastischen Ringe (Gummikondom), daß schon eine leichte Zirkulationsstörung, eine venöse Hyperämie ohne Gangrän, ausreicht, um massenhaften Durchtritt von Bakterien zu ermöglichen; auf der anderen Seite betonen RITTER[107], WATERHOUSE[108], OKER-BLOM[109], IKONIKOFF[258], daß eine einfache venöse Stase und selbst ziemlich feste Umschnürungen in keinem Fall genügten, um Bakteriendurchtritt zu gestatten, daß vielmehr Bakterien nur an solchen Stellen durchtreten können, die nekrotisch sind; auch BOSE[110] fand bei histologischer Untersuchung der Darmwand in verschiedenen Stadien der Einklemmung, daß nur dann Bakterien in der Darmwand nachweisbar waren, wenn Epithelverlust an der Schleimhaut vorangegangen war. Eine besonders wirksame Schutzwehr stellt offenbar die Muskularis dar (HELMBERGER & MARTINA[257]), wodurch sich auch die Keimpassage bei kuraresierten Tieren erklärt (SCHAARWÄCHTER[259]). Neben dem mechanischen Moment der Einklemmung hat man neuerdings auch die Stauung des Darminhalts als ursächliches Moment für die Autoinfektion vom Darm aus betont; in dieser Beziehung machten besonders die Versuche von POSNER & LEWIN[111], sowie POSNER & COHN[112] Aufsehen, nach welchen bei Mastdarmverschluß (durch Abklemmung, Naht oder erstarrenden Ver-

band) nach etwa 24 Stunden massenhafter Uebergang der Darmbakterien (und auch vorher in das Darmlumen eingeführter spezifischer Keime, z. B. Prodigiosus) ins Blut und in alle Organe stattfinde; auch Maklezow und Oker-Blom kamen bei lokalen Kotstauungen in durch Doppelligatur abgeklemmten Darmschlingen zu gleichen Resultaten. Canon & Neumann[112a] fanden, daß der Darmverschluß gleichzeitig spezifische Infektion (Streptokokkensepsis) begünstigt. Posner & Cohn gestehen zwar selbst zu, daß diese Versuche für den normalen Darm nicht beweisend sind, betonen aber, daß die Schädigungen, welche den Bakteriendurchtritt ermöglichen, nur ganz gering, grobanatomisch gar nicht wahrnehmbar zu sein brauchen. Jedoch hat Markus[113] auf Grund sorgfältiger Nachprüfungen (bei denen unter Ausschluß aller Fehlerquellen nie Allgemeininfektion beobachtet wurde) gegen diese Versuche eingewendet, daß durch die (ziemlich rohen) Eingriffe beim künstlichen Verschluß des Darmes Verletzungen der Lymphgefäße geschaffen werden, und daß daher durch diese lokalen Verletzungen auf dem Lymphwege, nicht durch die gesamte Darmwand auf der Blutbahn, der Bakteriendurchtritt erfolgte. Für die Autoinfektion der Harnblase vom Darm aus ist dieser Modus des Bakteriendurchtritts allerdings bedeutungsvoll (Wreden[114], von Calcar[115]); ersterer Autor sah auf dem gleichen Wege, durch das lockere subperitoneale periprostatitische Bindegewebe bei Epithelverletzungen des Mastdarms sogar Oeltröpfchen durchtreten; Warburg[116] und Rovsing[99] hingegen nahmen für die Bakteriurie eine Aufnahme des Bact. coli aus dem Darm auf dem Blutwege mit nachträglicher Ausscheidung durch die Nieren an, während Predöhl[117] und Salus[118] die Entscheidung zwischen beiden Wegen noch für offen halten. —

Auf Durchwanderung von Darmbakterien beruht wohl auch das Zustandekommen der Appendicitis, wobei die im Verhältnis zu seinem Lumengang enorme Bakterienmenge des Wurmfortsatzes leicht zu Stauungen führen kann (v. Brunn[271]); möglicherweise spielt auch eine Abknickung der Appendix hierfür eine ursächliche Rolle (Lauenstein[272]), und jedenfalls ist der Reichtum der Wandung des Wurmfortsatzes an Lymphfollikeln (Sahli und Helferich[273]) ein prädisponierendes Moment für die Durchlässigkeit gegenüber Mikroben.

Besondere Berücksichtigung verdient endlich noch die Frage des agonalen und postmortalen Eindringens von Darmbakterien. Die normalen inneren Organe frisch getöteter Tiere sind bekanntlich stets keimfrei; für die Darmschleimhaut selbst wurde dies noch von Marfan & Bernard[120] nachgewiesen; erst nach mehrstündiger Fäulnis sind die Bakterien im Dickdarm im Innern der Drüsenlumina nachweisbar. In frischen menschlichen Leichen fand Birch-Hirschfeld[121] die inneren Organe durchschnittlich nach 10 Stunden, frühestens nach 2 Stunden keimhaltig; jedenfalls ist die Tatsache, daß innerhalb des Zeitraumes, der gewöhnlich zwischen Exitus und Autopsie verstreicht, eine massenhafte postmortale Bakterieneinwanderung stattfinden kann, von Wichtigkeit für die Deutung bakteriologischer Befunde an der Leiche und mahnt zur Vorsicht in der Verwendung derselben; Hauser[122] fand besonders häufig Coli, aber auch Staphylo-, Strepto- und Diplokokken. Eine bestimmte Reihenfolge der Organe konnte Birch-Hirschfeld nicht ermitteln;

sicherlich kommt nicht nur Verbreitung auf der Blut- und Lymphbahn, sondern auch ganz direktes Durchwachsen und Weiterverbreitung per contiguitatem vor; so kann die dem Darm anliegende Leber bereits zu einer Zeit Keime enthalten, wo das Pfortaderblut noch steril ist; nach Löw[122a] ist dieser Modus der postmortalen Bakterienverbreitung sogar der häufigste. In der Milz und der Schilddrüse (beides Organe, die wahrscheinlich normalerweise der Eliminierung von etwa in die Blutbahn während des Lebens eingedrungenen Keimen dienen), fand Béco[123] schon nach $1/_4$—$3/_4$ Stunde nach dem Tode oft Bact. coli, zu einer Zeit, da das Blut noch steril war. Agonales Eindringen wurde unter folgenden Versuchsbedingungen konstatiert: Ueberanstrengung (Charrin & Roger[124]), Abkühlung (Wurtz[125]), Erstickung und Vergiftungen mit langdauernder Agone (Alkohol, Arsenik, Kanthariden, Brechweinstein) (Wurtz & Hudelo[126], Béco[123]); begünstigend ist nach Achard & Phulpin[127] der Einfluß höherer Lufttemperatur. Beim Menschen soll besonders bei chronischen Krankheiten kurz vor dem Tode eine „terminale“ Infektion seitens des Darmes erfolgen (Flexner[128]). Opitz[129] erachtet jedoch die Existenz eines agonalen Eindringens von Bakterien in den Kreislauf als noch nicht streng bewiesen.

7. Für die Cystitis kommen zwei Möglichkeiten der Selbstinfektion in Betracht: vom Darm aus (vgl. oben), sowie von der Urethra her. Als prädisponierende Elemente wirken besonders Harnretention und Traumen. Besonders mit Rücksicht auf das häufige Vorkommen des Bact. coli als Cystitiserreger betrachtet v. Calcar die Infektion vom Darm aus als die wichtigere: doch darf auch die Infektion seitens der Urethra nicht vernachlässigt werden; so hat Löw festgestellt, daß ein einziger, wenn auch unter allen aseptischen Kautelen ausgeführter Katheterismus in der Hälfte der untersuchten Fälle ausreicht, den vorher sterilen Harn keimhaltig zu machen. Dies ist verständlich, wenn man das häufige Vorkommen latenter Krankheitserreger in der Urethra berücksichtigt. Aseptisch aufgefangener Urin völlig gesunder Männer ist (trotz vorangegangener Desinfektion der Urethralmündung!) stets keimhaltig (Hofmeister[134], Franz[135]); die Bakterien sitzen besonders in der Fossa navicularis, im Praeputium (Tommasoli[136], Melchior[137]) und auch in den höheren Teilen: viele der gefundenen Arten (z. B. die pyogenen Staphylo- und Streptokokken kommen als Cystitiserreger in Betracht: andere, wie z. B. ein dem Gonococcus ähnlicher Diplococcus (Hofmeister[134], Lustgarten & Mannaberg[138]) sind unschädlich, weil sie sich in eiweißfreiem Harn nicht entwickeln können und weil ihnen die Fähigkeit der ammoniakalischen Harnzersetzung abgeht; letztere Autoren fanden in der männlichen Urethra auch einen dem TB. sehr ähnlichen Bacillus, wahrscheinlich einen „Smegmabacillus“. Der Keimgehalt der gesunden weiblichen Urethra ist von Gawronsky[139], Schenk & Austerlitz[140] und ganz besonders eingehend von Savor[141] untersucht. Bei nicht schwangeren gesunden Frauen fand Savor die Urethra in 35—40 Proz. der Fälle steril, bei alter Gonorrhöe nur in etwa 12 Proz. der Fälle. Der am häufigsten gefundene pathogene Keim ist der Staphylococcus pyog. alb., demnächst Coli, dann Aureus und Streptokokken. Unter dem Einfluß der Gonorrhöe (sowohl alter wie frischer Prozesse) geht die Frequenzziffer des Staphylococcus alb. sehr in die Höhe (von 15 auf 40 Proz.), während Streptokokken in der gonorrhoisch affizierten Urethra stets

vermißt wurden. Bei Schwangeren war die Urethra nur in 27 Proz. der Fälle steril; in der Hälfte der Fälle fand sich Staphylococcus pyog. albus, in 6 Proz. der Fälle virulente Streptokokken! Im Wochenbett stiegen die Frequenzziffern der Befunde pathogener Keime etwas an: einige Male traten (ohne klinische Erscheinungen!) Streptokokken erst im Wochenbett auf, während sie vorher gefehlt hatten.

8. Im weiblichen Geschlechtskanal bildet, unter normalen Verhältnissen, die Gegend des äußeren Muttermundes die Grenze zwischen bakterienfreier und keimhaltiger Zone (Menge & Krönig [142], Stroganoff [143]). Die Tuben und das Corpus uteri sind normalerweise, sowohl bei schwangeren als auch bei nichtschwangeren Frauen, stets steril (Winter [144], Czerniewski [145]); auch für den puerperalen Uterus geben Menge & Krönig [142] absolute Keimfreiheit als die Norm an und betrachten das Vorkommen von Keimen als pathologisch; doch sahen Stähler & Winkler [146] zuweilen, Burckhardt [147] sogar in der Mehrzahl der Fälle Keimgehalt des puerperalen Uterus, ohne daß Störungen des klinischen Verlaufes bestanden. Auch die Uteruslochien wurden stets (oder doch fast stets) keimfrei gefunden (Döderlein [148], v. Franqué [149]); nur in einem Falle sah letzterer Autor Streptokokken in normalem Uterus-Lochialsekret; auch das aus dem obersten Abschnitt der Vagina gewonnene Lochialsekret ist keimfrei (v. Ott [150]). Ueber die Schutzwirkungen, welche die Keimfreiheit des normalen Uterus garantieren (Selbstreinigung der Scheide, Rolle des Cervicalschleims usw.) vgl. oben S. 186; übrigens halten sich Bakterien auch im normalen Endometrium selbst nur kurze Zeit lebend (Menge [150a]). Auch der Cervicalkanal ist bei Schwangeren stets (Goebel [151], Steidl [152]), bei Nichtschwangeren in der großen Mehrzahl der Fälle (Stroganoff [143], Steidl [152]) keimfrei; während der Menses fand Steidl stets Keime, darunter oft auch pathogene (Staphylokokken, Colibacillen). — In der Vagina sind von einer ganzen Anzahl von Autoren (Winter [144], Cziernewski [146], Thomen [154], Steffeck [155], Williams [156], Döderlein [148], Burckhardt [147b], Burguburu [157], Walthard [158], Bohne [261], Stolz [262], Schenk & Scheib [263]) pyogene Staphylokokken und Streptokokken nachgewiesen; Vahle [159] fand dieselben sogar schon nach wenigen Tagen in der Vagina der Neugeborenen. In einigen dieser Versuche war die Virulenz dieser Keime experimentell nachzuweisen, in anderen allerdings erwiesen sich die gefundenen Kokken im Tierversuch als avirulent (Goenner [160], Knoblauk [161]) oder zeigten sogar kulturelle Verschiedenheiten von den echten pyogenen Kokken (Goenner [160], Krönig [162]); der Mangel der Virulenz im Tierversuch schließt jedoch keineswegs aus, daß diese Mikroben gelegentlich dem Menschen gefährlich werden können.

Hierfür spricht auch die Tatsache, daß es mehreren Autoren gelungen ist (Walthard & Reber [264], Nasvig [265], Zangemeister & Meissl [266]) auf Grund der spezifischen Serumreaktionen den Nachweis der Identität der Vaginalstreptokokken mit notorisch pathogenen Rassen (aus Eiterungsprozessen und sogar aus puerperalen Infektionen) zu führen; auch die Untersuchung auf Hämolyse wurde hierzu herangezogen, hat sich aber (hier wie überall) als wenig geeignetes differential-diagnostisches Merkmal erwiesen, weil in hohem Grade variabel. Mindestens alle fakultativ-anaëroben Streptokokkenarten des weib-

lichen Geschlechtskanals scheinen nach dem Ausfall der Seroreaktionen der gleichen Art anzugehören. WALTHARD & REBER[264] (a. a. O.) stellten ferner fest, daß das Blut gesunder schwangerer Frauen unter dem Einfluß der Vaginalstreptokokken spezifische Eigenschaften sowohl gegen diese letzteren als gegen Eitererreger gewinnt, und sind geneigt, dadurch zu erklären, warum glücklicherweise nur selten schwere allgemeine Sepsis durch Selbstinfektion zustande kommt. Das Freisein des weiblichen Geschlechtskanals von Streptokokken scheint jedenfalls schwere septische Affektionen auszuschließen, während andererseits allerdings ihr Vorhandensein nicht sicher eine schwere Infektion mit sich bringt (LEO[267]).

Von anderen Bakterien, die als krankheitserregend in Betracht kommen, wurde von KULISCIOFF[163] ein Proteus, von MASLOWSKY[164] der Bac. pyogen. foetidus, von HALLÉ[164a] verschiedene neue Bacillen, von BUMM[165] ein pyogener Diplococcus nachgewiesen. Diese zahlreichen positiven Befunde werden natürlich durch die negativen Ergebnisse von MENGE & KRÖNIG (vgl. oben S. 186) sowie SAMSCHIN[166] nicht aus der Welt geschafft; auch die von MENGE und KRÖNIG gefundene Tatsache, daß pathogene Keime, die künstlich in die Scheide eingebracht werden, den daselbst wirksamen bakteriziden Kräften bald erliegen, schließt keineswegs aus, daß nicht doch unter gewissen Umständen pathogene Keime sich längere Zeit latent erhalten können, — genau so, wie auch auf anderen Schleimhäuten (z. B. in der Mund- und Nasenhöhle) trotz der daselbst wirksamen Schutzvorrichtungen doch Krankheitserreger in latentem Zustand lange Zeit zu existieren vermögen. Die Möglichkeit der Selbstinfektion bei der Geburt und im Wochenbett ist daher vom bakteriologischen Standpunkt aus durchaus anzuerkennen; inwieweit die gelegentlich im Genitaltractus latent vorhandenen Krankheitserreger wirklich ihre pathogene Wirksamkeit entfalten können und insbesondere, welche Faktoren hierzu mitwirken müssen (Transport nach oben durch innere Untersuchung, Verletzungen während der Geburt sowie Veränderung der Reaktion des Vaginalsekrets und hiermit einhergehende Herabsetzung der bakteriziden Kraft desselben) kann hier nicht entschieden werden. Die Frage der Selbstinfektion in der Geburtshilfe — eine insbesondere von AHLFELD[167] begründete und ausgebaute Lehre — war früher viel umstritten; Kritisches vgl. bei BERNSTEIN[168] und FEHLING[169]. An dem tatsächlichen Vorkommen dieses Infektionsmodus ist heute nicht mehr zu zweifeln, wenn auch derselbe der exogenen Infektion weder an Häufigkeit noch an Schwere des dadurch gesetzten Krankheitsprozesses gleichkommt, und zwar offenbar deshalb, weil das von außen eingeführte Infektionsmaterial häufig ganz frisch und virulent sein kann, während die Selbstinfektion oft durch Keime zustandekommen wird, die schon durch saprophytische Lebensweise und die bakterizide Wirkung des Vaginalsekrets geschwächt sind (KRÖNIG[268]); damit stimmt überein, daß letzterer Forscher bei einer vergleichenden Untersuchung von je 600 „nicht berührten" und 600 innerlich untersuchten Kreißenden fand, daß zwar auch bei ersteren Infektionen vorkommen, aber 2mal seltener, und daß schwerere Infektionen sogar 4mal seltener sind. — DÖDERLEIN[269] unterscheidet „saprische" und „septische" Infektion, je nachdem dieselbe durch Fäulniserreger oder spezifische Eitererreger verursacht ist. —

Literatur.

[1] Kolle, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, **1895**. — [1a] Bürgers, Hyg. Rundsch., **1910**, Nr. 4. — [1b] F. Gotschlich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, 2, **1906**. — [2] Houston, Brit. med. Journ., Vol. 1, 78, **1899**. — [3] Hübener, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir., Bd. 2, 705. — [4] Droba, Wien. klin. Woch., **1899**, Nr. 46. — [5] E. Gotschlich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 402, **1899**. — [6] Métin, Ann. Pasteur, **1900**. — [7] Netter, Compt. rend. soc. biol., **1887**, Nr. 34. — [8] Finkler, „Infektion der Lunge durch Streptokokken und Influenzabac.", Bonn **1895**. — [9] Schäfer, Brit. med. Journ., Vol. 1, 61, **1895**. — [10] Gladin, ref. Baumgartens Jahresber., **1895**, 265. — [11] Wolff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 225, **1895**. — [12] Russel, Journ. of the American. Med. Association, Bd. 32, 1427, **1899**. — [13] Mac Gregor, Lancet, Vol. 1, 716, **1898**. — [14] Weichselbaum & Müller, v. Graefes Arch. f. Ophthalmol., Bd. 47, 108. — — [25] Hoffmann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, 1, **1900**. — [16] Schnitzler, Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 59, 866. — [17] Levy, ref. Baumgartens Jahresber., **1897**, 77. — [18] Perrin & Aslanian, Semaine méd., **1894**, 353. — [19] Fürbringer, „Untersuchungen und Vorschriften üb. d. Desinfektion d. Hände d. Arztes etc.", Wiesbaden **1888**. — [20] Preindlsberger, ref. Baumgartens Jahresber., **1891**, 619. — [21] Bossowsky, Wiener med. Wochenschr., **1887**, Nr. 8/9. — [22] Büdinger, Wien. klin. Wochenschr., **1892**, Nr. 22—25. — [23] Brunner, „Erfahrungen u. Studien üb. Wundinfektion u. Wundbehandlg.", Frauenfeld **1898**. — [24] Riggenbach, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 47, 33. — [25] Auché & Chavannaz, Compt. rend. soc. biol., **1898**, Nr. 39. — [26] Küstner, Münch. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 40. — [27] Cholmogorow, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 5, 287, **1889**. — [28] Lachovicz, Archiv f. Augenheilk., Bd. 30, 256. — [29] Lawson, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, 822. — [30] Wolkowitsch, ebd., **1897**, 943. — [31] Bach, v. Graefes Arch. f. Ophthalmolog, Bd. 40, 136. — [32] Fick, „Ueber Mikroorganismen im Conjunctivalsack", Wiesbaden **1887**. — [33] Lundsgaard, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 852. — [34] Oertzen, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 37, 432. — [35] Heinersdorff, v. Graefes Archiv f. Ophthalmolog., Bd. 46, 1. — [36] van Genderen-Stort, Arch. f. Hyg., Bd. 13, 395, **1881**. — [37] Panas, Arch. d'ophthalmol., **1897**, 273. — [38] Wright, New York Med. Journ., **1897**, 27 July. — [39] v. Besser, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 5, 714; Zieglers Beiträge, Bd. 4, 331, **1889**. — [40] Scherer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 433, **1895**. — [41] Schiff, Centralbl. f. innere Med., **1898**, Nr. 22. — [42] Kiefer, Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 28. — [43] Gerber & Podack, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 54, 262. — [44] Treitel & Koppel, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 18, 107. — [45] Ravenel, Med. News, Vol. 1, 537, **1895**; daselbst Literatur. — [46] Reichenbach, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 38, 486. — [47] Morf, Korresp.-Bl. f. Schweizer Aerzte, Bd. 21, 645. — [48] Sticker, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 16, **1899**. — [49] Straus, Arch. d. méd. exper. et d'anat. pathol., T. 6, 633, **1894**. — [50] Moeller, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 205, **1899**. — [51] Miller, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, Nr. 2. **1887**; „Die Mikroorganismen d. Mundhöhle", Leipzig **1889**. — [52] Kreibohm, Inaug.-Diss. Göttingen, **1889**. — [53] Besançon & Griffon, Gaz. des Hôpitaux, **1898**, Nr. 45. — [54] Hilbert, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 381, **1899**. — [55] Besançon & Widal, Bull. et Mémoire Soc. des Hôpitaux, **1894**. — [56] Netter, Revue d'hyg., **1889**, Nr. 6; Compt. rend. soc. biol., **1887**, Nr. 33. — [56a] Biondi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2, 194, **1887**. — [57] Dörnberger, Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 35, 395, **1893**. — [57a] Stooss, ref. Baumgartens Jahresber., **1895**, 48; **1896**, 757. — [58] Delalande, Thèse de Paris, **1899**. — [59] Gilbert & Choquet, Compt. rend. soc. biol., **1895**, 664. — [60] Lucatello, Berl. klin. Wochenschr., **1894**, Nr. 16. — [61] Dwueglasow, ref. Baumgartens Jahresber., **1897**, 944. — [62] Seitz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 47, **1899**. — [63] Réthi, Wien. klin. Rundschau, **1900**, 509. — [64] Breitung, ref. Centralb. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 953, **1901**. — [65] Marzinowsky, ebd., Bd. 28, 39, **1900**. — [66] Kober, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 433, **1899**. — [67] Seitz, Korresp.-Bl. f. Schweizer Aerzte, Bd. 21, 641. — [68] Hildebrandt, ref. Baumgartens Jahresber., **1888**, 328. — [69] F. Müller, Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 49. — [70] Barthel, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 401, **1898**. — [71] Klipstein, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 34, Nr. 3 u. 4. — [72] Göbell, Inaug.-Diss. Marburg, **1897**. — [73] Dürck, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 58, 368. — [74] Beco, Arch. de méd. expér. et d'anat. path., T. 11, 317. — [74a] Thomson & Hewlett, Brit. med. Journ., **1896**. — [74b] Wargunin, ref. Zeitschr. f. Mikrosk., Bd. 5, 257, **1887**. — [75] Jundell, Hygiene, Bd. 60, Nr. 6/7, **1898**. — [76] Nenninger, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 94, **1901**. — [77] Gramatschikoff, Arb. d. pathol. Inst. Tübingen, I. — [78] Lähr, Inaug.-Diss. Bonn, **1887**. — [79] Moore, ref. Baumgartens Jahresber., **1893**, 137. — [80] Nuttall & Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 21, 109, **1895**; ebd., Bd. 22, 62, **1896**; ebd., Bd. 23, 231, **1897**. — [81] Levin, Annales Pasteur, **1899**, Nr. 7. — [82] Schottelius, Arch. f. Hyg., Bd. 34,

210, 1899; Bd. 67, 177, 1908. — [83] Bizzozero, a) ref. Baumgartens Jahresber., 1893, 422; b) Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1885, 45. — [84] Ribbert, Deutsche med. Wochenschr., 1885, 13. — [85] Manfredi, Giornal. internaz. d. sc. mediche, 1886. — [86] Ruffer, Quart. Journal of microscopic. Science, 1890, 481. — [87] Czerny & Moser, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 38, 430. — [88] Fischl, Sammlung klin. Vorträge, N. F., Nr. 220. — [89] M. Neisser, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 12, 1896. — [90] Simoncini, Ann. d'igien. speriment. Roma, Vol. 7, 61, 1897. — [90a] Tschistovitsch, ref. Baumgartens Jahresber., 1897. — [91] Austerlitz & Landsteiner, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 286, 1898. — [92] Schott, ebd., Bd. 29, Nr. 6/7, 1901 (daselbst vollständige Literatur!). — [93] Chvostek & Egger, Wien. klin. Wochenschr., 1896, 1143. — [94] v. Klecki, Ann. Pasteur, T. 13, 480. — [95] Spitta, Inaug.-Diss. Greifswald, 1891. — [96] Rovsing, Centralbl. f. Chirurgie, 1892. — [97] Schloffer, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 14, Nr. 3, 1895. — [98] Boennecken, Virchows Archiv, Bd. 120, 10, 1890. — [99] Garré, Fortschr. d. Med., 1886, 15. — [100] Tietze, Langenbecks Archiv f. Chirurgie, 49. — [101] Nicolaysen, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, 585. — [102] Scharfe, Inaug.-Diss. Halle, 1896. — [103] Brentano, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 43, 288. — [104] L. Jjunggren, ref. Baumgartens Jahresber., 1893. — [105] Arnd, Mitteil. a. Kliniken u. med. Instituten d. Schweiz, Bd. 1, 395. — [106] Maklezow, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 881. — [107] Ritter, Inaug.-Diss. Göttingen, 1890. — [108] Waterhouse, Virch. Arch., Bd. 119, 357. — [109] Oker-Blom, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15, 588. — [110] Bose & Blom, Arch. d. méd. expér., 1896, 735. — [111] Posner & Lewin, Berl. klin. Wochenschr., 1894, 743. — [112] Posner & Cohn, ebd., 1900, 798. — [112a] Canon & Neumann, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 19. — [113] Markus, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 20, Nr. 5/6. — [114] Wreden, Centralbl. f. Chir., 1893, Nr. 27. — [115] von Calcar, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 813. — [116] Warburg, Münch. med. Wochenschr., 1899, Nr. 29. — [117] Predöhl, ebd., 1899, Nr. 45. — [118] Salus, Prag. med. Wochenschr., 1900, Nr. 27. — [119] Tavel & Lanz, Mitteil. a. d. klin. und med. Instituten der Schweiz, Bd. 1, 1. — [120] Marfan & Bernard, Compt. rend. soc. biol., 1899, 331. — [121] Birch-Hirschfeld, Zieglers Beiträge, Bd. 24, 304, 1898. — [122] Hausey, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 18, 421. – [122a] Löw, ebd., Bd. 21. — [123] Béco, Annales Pasteur, 1895, 199. — [124] Charrin & Roger, Arch. de physiol. norm. et path., 1890. — [125] Wurtz, Sem. méd., 1892, 64. — [126] Wurtz & Hudelo, C. r. soc. biol., 1895, 51. — [127] Achard & Phulpin, Arch. de méd. expér., T. 7, 25. — [128] Flexner, Journ. of exper. Med., Vol. 1, 559, 1897. — [129] Opitz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 505, 1898. — [130] Létienne, Arch. de méd. expér., 1891. — [131] Netter & Martha, Arch de physiol. norm. et path., 1886. — [132] Naunyn, Deutsche med. Wochenschr., 1891, 5. — [133] Ortner, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, Nr. 5/6, 1895. — [134] Hofmeister, Fortschr. d. Med., 1883. — [135] Franz, Wien. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 28. — [136] Tommasoli, ref. Baumgartens Jahresber., 1888, 474. — [137] Melchior, ebd., 1897, 933. — [138] Lustgarten & Mannaberg, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syph., Bd. 14, 905, 1887. — [139] Gawronsky, Münch. med. Wochenschr., 1894, Nr. 11. — [140] Schenk & Austerlitz, Prag. med. Wochenschr., 1899, Nr. 17. — [141] Savor, Hegars Beiträge z. Geburtsh., u. Gynäkol., Bd. 2, 1, 1899. — [142] Menge & Krönig, Bakteriologie d. weibl. Genitalkanals, Leipzig (Georgi) 1897. — [143] Stroganoff, Centralbl. f. Gynäkol., 1895, 1009. — [144] Winter, Zeitschr. f. Gynäkol., Bd. 14. — [145] Czerniewski, Arch. f. Gynäkol., Bd. 33, 73, 1888. — [146] Stähler & Winkler, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 9, 737. — [147] Burchhardt, a) Centralbl. f. Gynäkol., 1898, 686; b) Arch. f. Gynäkol., Bd. 45. — [148] Döderlein, ebd., Bd. 21, 412, 1887. — [149] v. Franqué, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 25, 277, 1893. — [150] v. Ott, Arch. f. Gynäkol., Bd. 33, 436, 1888. — [150a] Menge, Centralbl. f. Bakt., 1895, 796. — [151] Goebel, Centralbl. f. Gynäkol., Bd. 20, 84. — [152] Steidl, Inaug.-Diss. Straßburg, 1897. — [154] Thomen, Arch. f. Gynäkol., 36. — [155] Steffeck, Zeitschr. f. Gynäkol., Bd. 20. — [156] Williams, Amer. journ. med. sc., Vol. 106, 45, 1893. — [157] Burguburu, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 30. — [158] Walthard, Arch. f. Gynäkol., Bd. 48. — [159] Vahle, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 23, 368. — [160] Goenner, Centralbl. f. Gynäkol., 1887, Nr. 28; ebd., 1899, Nr. 21. — [161] Knoblauk, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 40, 85. — [162] Krönig, Centralbl. f. Gynäkol., 1895, 409. — [163] Kuliscioff, ref. Baumgartens Jahresber., 1887, 392. — [164] Maslowsky, ref. ebd., 1892, 305. — [164a] Hallé, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 645, 1899. — [165] Bumm, Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch., Würzburg 1885, 1. — [166] Samschin, Deutsche med. Wochenschr., 1890, 16. – [167] Ahlfeld, Centralbl. f. Gynäkol., 1887, Nr. 46; Zeitschr. f. Geburtsh., u. Gynäkol., Bd. 27, Nr. 2, 1893; Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 18. — [168] Bernstein, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 924. — [169] Fehling, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 48/49. — [170] Kulescha, Klin. Jahrb., 1911. — [171] Adrien, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 43, 172, 1909. — [172] Simon

& Dennemark, Deutsche mil.-ärztl. Zeitschr., **1907**, Nr. 3. — [173] Hilgermann, a) Klin. Jahrb., Bd. 19, 463; b) ebd., Bd. 21, Nr. 2. — [174] Frosch, ebd., Bd. 19, 536. — [175] Debré, Presse méd., **1909**, Nr. 3. — [176] Loeb, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, 1429. — [177] Huggenberg, Korresp.-Bl. f. Schweizer Aerzte, **1908**, 622. — [178] Dean, Brit. med. Journ., **1908**, 562. — [179] Gregg, ref. Bull. Office Internat. d'Hyg., Publ., Vol. 1, Nr. 8, **1909**. — [180] J. Koch & Chiarolanza, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 62, **1909**. — [181] Meyerhof, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 43, **1905**. — [182] Lenhartz, „Die sept. Erkrankungen" in Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Therap., Bd. 3, **1903** (Wien). — [183] Lubarsch, Fortschr. d. Med., **1904**, Nr. 16/17. — [184] Pietrzikorski, Zeitschr. f. Heilk., **1903**, Nr. 9. — [185] Küster, Münch. med Wochenschr., **1908**, 1833. — [186] R. Koch, Deutsche med. Wochenschr., **1904**. — [187] Martini, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, 588. — [188] Liefmann & Nieter, a) Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 43; b) ebd., Nr. 33. — [189] Hess, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 44, 1. — [190] Kretz, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 28, Nr. 10. — [191] Nenninger, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, 273. — [192] v. Lingelsheim, ebd., Bd. 59, 457. — [193] E. Neisser, Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 40. — [194] Ustvedt, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, Nr. 2, **1906**. — [195] Herford, Klin. Jahrb., Bd. 19, 265. — [196] Bruns & Hohn, ebd., Bd. 18, Nr. 2. — [197] Flatten, ebd., Bd. 20, Nr. 4 (Lit.), **1909**. — [198] Cler & Ferrazzi, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 36, Nr. 14—17, **1905**. — [199] Vincent, Ann. Inst. Pasteur, **1904**, Nr. 12. — [200] Tarozzi, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 40, Nr. 2—4, **1906**. — [201] Soprana, ebd., Bd. 41, Nr. 6. — [202] Kutscher & Hübener, ref. ebd., Bd. 42, 739, **1908**. — [203] Scheller, Orig., ebd., a) Bd. 46, Nr. 5; b) Bd. 50, Nr. 5. — [204] J. Koch, a) Zeitschrift f. Hyg., Bd. 60, 335; b) ebd., Bd. 58, 287. — [205] Rabinowitsch, Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 2. — [206] Baumann, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 28, 371. — [207] Nieter, Münch. med. Wochenschr., **1907**, 1622. — [208] Sauerbeck, Arch. f. Hyg., Bd. 66, 336. — [209] Stadler, Hyg. Rundsch., **1909**, Nr. 15. — [210] Büsing, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57, Nr. 2, **1907**. — [211] Hasenknopf & Rothe, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 66, Nr. 4. — [212] Bochalli, a) Inaug.-Diss. Breslau, **1906**, ref. Hyg. Rundsch., **1908**, Nr. 2; b) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, 454. — [213] Trautmann, Klin. Jahrb., Bd. 19, 439. — [214] Selter, ebd., Bd. 20, Nr. 4. — [215] Conradi, ebd., Bd. 21, 420. — [216] Busse, Münch. med. Wochenschr., **1908**, 1113. — [217] Canfora, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 45, 495. — [218] Levy & Kayser, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 50. — [219] Kirchner, R. Pfeiffer, Gaffry, Löffler, v. Lingelsheim, Kruse, Klin. Jahrb., Bd. 19. — [220] Hetsch, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 43, Nr. 6/8, **1909**. — [221] Le Noir & Camus, C. r. soc. biol., T. 65. — [222] Felix, Wien. med. Wochenschr., **1903**, 645. — [223] Brandt, Inaug.-Diss. Würzburg, **1903**. — [224] Hasslauer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 37, Nr. 1—6 (Lit.). — Klemperer, ebd., Orig., Bd. 38, Nr. 15/16, **1906**. — [226] Toerne, ebd., Bd. 33, 250, **1903**. — [227] Park, Williams, Hiss & Buerger, Journ. exper. med., Vol. 7, 5, **1905**. — [228] Herzberg, Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 1. — [229] Selter, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, **1906**. — [230] Tizzoni & Panichi, ref. Bull. Inst. Pasteur, **1905**, Nr. 10. — [231] Metschnikoff, Weinberg, Pozerski, Distaso & Berthelot, Ann. Inst. Pasteur, **1909**, Nr. 12. — [232] Ankersmit, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 39 u. 40. — [233] Kohlbrugge, ebd., Bd. 29, 571; Bd. 30, Nr. 1/2 (Lit.). — [234] Klein, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 48, 163, **1903**. — [235] Heinick, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1903**, Nr. 9. — [236] Landsberger, Inaug.-Diss. Königsberg, **1903**. — [237] Ballner, Zeitschr. f. Biol., Bd. 45, 380, **1904**. — [238] Jundell, Arch. f. klin. Chir., Bd. 73, **1904**. — [239] Rolly, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 37, Nr. 18—20. — [240] Metschnikoff, Bull. Inst. Pasteur, **1903**. — [241] Strasburger, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 52. — [242] Lohrisch, ebd., **1904**, 323. — [243] Schmidt & Strasburger, „Die Faeces des Menschen im normalen und kranken Zustande", Berlin (Hirschwald) **1903**. — [244] Moro, Jahrb. f. Kinderheilk., III. Folge, Bd. 11, Nr. 5/6. — [245] Sittler, „Die wichtigsten Bakterientypen der Darmflora beim Säugling", Würzburg **1909**. — [246] Tissier, Ann. d. l'Inst. Pasteur, **1905**. — [247] Weiss, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 36, **1904**. — [248] Mereshkowsky, ebd., Bd. 39 u. 40, **1905**. — [249] F. Lehmann, Inaug.-Diss. München, **1903**; ref. ebd., Bd. 36, Nr. 21—23. — [250] Gilbert & Lippmann, C. r. soc. biol. Paris, **1904**, Nr. 4 u. 8. — [251] Fiorani, Rif. med., **1904**, Nr. 10. — [252] Legrand & Axisa, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 49. — [253] Dudgeon & Sargent, Lancet **1905**. — [254] Ghon, Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 10. — [255] Brunner, Arch. f. klin. Chir., Bd. 67, Nr. 4; Beitr. z. klin. Chir., Bd. 40, **1903**. — [256] Rodella, Rif. med., **1903**, Nr. 46. — [257] Helmberger & Martina, Deutsche Zeitschr. f. Chir., **1904**, Nr. 5/6. — [258] Ikonikoff, Ann. Inst. Pasteur, **1909**, 921. — [259] Schaarwächter, Inaug.-Diss. Heidelberg, **1903**. — [260] Clairmont & Ranzi, Arch. f. klin. Chir., Bd. 73, 696, **1904**. — [261] Bohne, Inaug.-Diss. Berlin, **1902**. — [262] Stolz, Ver-

handlgn. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Aerzte, Karlsbad 1902. — [263] SCHENK & SCHEIB, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 48. — [264] WALTHARD & REBER, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 54, Nr. 2. — [265] NASVIG, ebd., Bd. 76, Nr. 3. — [266] ZANGEMEISTER & MEISSL, ebd., Bd. 58, Nr. 3. — [267] LEO, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 48. — [268] KRÖNIG, Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 36. — [269] DÖDERLEIN, ebd., 1904, Nr. 49. — [270] BABES, C. r. soc. Biol., 1910, 17. Febr. — [271] v. BRUMM, Beitr. z. klin. Chirurg., Bd. 42, 1, 1904. — [272] LAUENSTEIN, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 14. — [273] SAHLI & HELFERICH, Verhdlg. d. 13. Kongr. f. inn. Med., München 1905.

P. Ausscheidung der Infektionserreger aus dem Organismus.

Die Kenntnis der Wege, auf denen die Infektionserreger aus dem erkrankten Organismus ausgeschieden werden, ist von großer praktischer Bedeutung, indem dieselben Se- und Exkrete, mit denen die Bakterien in die Außenwelt gelangen, gleichzeitig auch die wichtigsten Infektionsquellen für die Weiterverbreitung der Erkrankung darstellen. Im Prinzip lassen sich zwei verschiedene Wege unterscheiden, auf denen die Ausscheidung erfolgt: entweder unmittelbar vom Erkrankungsherd aus, durch pathologische Ausscheidungsprodukte, oder indirekt, durch Vermittelung des Blutweges, mit den normalen Se- und Exkreten des Körpers.

I. Unmittelbare Eliminierung von seiten des Erkrankungsherdes selbst, vermittelst pathologischer Produkte. Notwendige Voraussetzung hierzu ist, daß der Krankheitsherd mit der Außenwelt in direkter Verbindung steht; so können z. B. aus dem (nicht vereiterten) Pestbubo, falls nicht sekundäre Pestseptikämie entsteht, keine Pestbacillen nach außen gelangen, und sind daher alle leichteren Fälle von unkomplizierter Drüsenpest zur Verbreitung der Seuche durchaus ungeeignet (BITTER[1]). Die genannte Bedingung ist ohne weiteres bei allen Infektionen erfüllt, die sich an der Oberfläche von Schleimhäuten abspielen; so die Ausscheidung der betreffenden spezifischen Krankheitserreger bei Conjunctivitis, infektiösen Prozessen der Nasenschleimhaut (Coryza, Diphtherie, Lepra, Rotz), der Mundhöhle und des Rachens (Streptokokken-Angine, Diphtherie), der Respirationswege und der Lungen (Pneumonie, Pestpneumonie, Influenza, Keuchhusten, Tuberkulose), des Intestinaltractus (Typhus, Cholera), des Urogenitalapparats (Gonorrhöe, Lues, Tuberkulose), der äußeren Haut (Hautschuppen bei Masern, Scharlach, Pocken).

Natürlich wird die ganze Strecke vom Erkrankungsherd an bis zu der natürlichen Körperöffnung, vermittelst welcher schließlich die Ausscheidung aus dem Körper erfolgt, durch die passierenden keimhaltigen Produkte gleichfalls infiziert; so enthält z. B. der Mundspeichel bei Diphtherie des Larynx Diphtheriebacillen, bei Lungentuberkulose TB. (vgl. betr. Entstehung von Lupus durch tuberkulös infizierten Speichel bei NEILD & DUCKLEY[56]) so kann auch das Erbrochene bei Cholera infolge Rückstau infektiösen Dünndarminhalts beim Brechakt gleichfalls Choleravibrionen enthalten. Auch MANICATIDE[57] sah in der Mehrzahl der Fälle Typhusbacillen bei Typhuskranken im Rachen, desgleichen HOKE[58] im Erbrochenen; DIETERLEN[56] konnte gar (bei pflanzenfressenden Versuchstieren) Aufwärtsbewegung von per klysma injizierten Keimen bis zum Rachen und bis in die Respirationsorgane hinein verfolgen; andere Beobachter

(Bachrach & Stein[60], Hess[61]) konnten allerdings diesen rückläufigen Transport der Keime aus dem Dickdarm nur bis zur Ileocöcalklappe verfolgen und erklären die positiven Befunde im Rachen als auf hämatogenem Wege entstanden.

In anderen Fällen muß ein allseitig geschlossener Herd erst nach der Körperoberfläche hin durchbrechen, um Ausscheidung der Infektionserreger zu ermöglichen; so bei Abszessen (verkästen Drüsen usw.) die nach der Haut oder nach dem Darm oder den Luftwegen hin durchbrechen und so den infektiösen Eiter nach außen gelangen lassen. Nicht immer erfolgt die Ausscheidung direkt nach einer der äußeren oder inneren Körperoberflächen; öfters bringt es die Lage des Krankheitsherdes, im Verein mit den anatomischen Verhältnissen der Umgebung, mit sich, daß zuerst Durchbruch in eine seröse Höhle oder in lockeres Bindegewebe erfolgt. Beispiele für ersteren Fall sind das Durchbrechen einer Pyosalpinx oder einer Appendicitis ins Peritoneum, eines Leberabszesses in die Pleura, eines osteomyelitischen Herdes in die Gelenkhöhle usw.; Durchbruch in lockeres Bindegewebe findet sich typisch bei Tuberkulose in Form der „Senkungsabszesse". Aus dem Gesagten ist ersichtlich, daß die Ausscheidung der pathogenen Keime aus dem Körper keineswegs immer gefahrlos ist, sondern häufig zu Neuinfektionen anderer Organe Anlaß gibt; typische Beispiele dieser Art sind die sekundäre Larynxtuberkulose nach Lungenphthise, die sekundäre Cystitis bei infektiösen Nierenerkrankungen usw.; ganz besonders groß ist die Gefahr, wenn der Durchbruch des primitiven Infektionsherdes nicht nach außen, sondern in eine seröse Höhle erfolgt (Peritonitis in den oben zitierten Fällen von Pyosalpinx und Appendicitis!); gar wenn der Durchbruch ins Blut erfolgt, so ist tödliche Generalisierung der Infektion fast unausbleiblich (typischer Ursprung der Miliartuberkulose durch Einbruch eines tuberkulösen Herdes in eine Vene!). Endlich kann von seiten der in Ausscheidung begriffenen pathologischen Produkte auch Verallgemeinerung der Erkrankung durch Autoinfektion erfolgen; so werden z. B. tuberkulöse Sputa, die aus einem primär affizierten Bronchus oder Lungenlappen in den Bronchialbaum und die Trachea expektoriert sind, durch eine neue Inspiration leicht in bisher intakte Lungenpartien verschleppt, oder die Sputa, schon in der Mundhöhle angelangt, werden verschluckt und bewirken so sekundäre Darmtuberkulose. — Erfolgt die Eliminierung (besonders größerer Massen) infektiösen Materials prompt und auf kürzestem Wege, ohne daß Gelegenheit zur Neuinfektion umgebenden gesunden Gewebes gegeben ist, so ist dies für den Heilungsprozeß günstig und oft sogar unerläßlich; daher auch die künstliche Herbeiführung dieses Resultates durch operative Eingriffe (Entleerungen von Abszessen und Empyem, Laparotomie bei akuter eitriger Peritonitis!). — Bisweilen sind die Krankheitserreger in den von ihnen erzeugten Herden bereits abgestorben, bevor es zum Durchbruch kommt, z. B. fast stets im vereiterten Pestbubo. — Andererseits kann die Ausscheidung von Infektionserregern schon während der Inkubationszeit erfolgen; vgl. z. B. betr. Typhus bei Conradi[62] und Klinger[63], sowie betr. Pestpneumonie einen Teil von Voges[64], bei dem die Ausscheidung seitens eines kleinen Herdes in der Tonsille erfolgte.

II. Mittelbare Ausscheidung der Infektionserreger durch die normalen Se- und Exkrete. Dieser Ausscheidungsmodus setzt

zwei Bedingungen notwendig voraus; erstens müssen die pathogenen Keime von der lokal erkrankten Stelle aus in den Kreislauf gelangen, zweitens müssen sie die Barriere des betreffenden sezernierenden Epithels (Niere, Leber usw.) passieren. Die erstere Bedingung ist häufiger erfüllt, als man auf den ersten Blick hin annehmen möchte; der Uebertritt von pathogenen Erregern ins Blut ist an sich keineswegs schon ein Zeichen der Septikämie und kommt sehr wohl auch bei leichteren, in Heilung ausgehenden Fällen vor; vgl. z. B. die Befunde von Pestbacillen im kreisenden Blut in etwa 10 Proz. der Fälle von Drüsenpest durch die österreichische Pestkommission. Septikämie ist vielmehr nur da vorhanden, wo die pathogenen Bakterien im Blute zu wachsen vermögen; das Hineingelangen vereinzelter Krankheitserreger ins Blut hingegen kann oft durch rein mechanische Momente bedingt sein, als Durchtritt durch die Stomata der Kapillargefäße, Transport im Innern von Leukocyten, Durchspülung durch die Lymphdrüsen; oft allerdings wird auch ein aktives Durchwachsen durch die Gefäßwände stattfinden.

Was nun das Schicksal der in den Blutkreislauf gelangten Bakterien anbelangt, so gehen sie teils durch die bakterizide Wirkung des Blutes (solange dieselbe noch vorhanden ist) schon im kreisenden Blute selbst zugrunde, teils werden sie (analog unorganischen Stäubchen) vorläufig in der Pulpa der Milz, sowie im Knochenmark abgelagert, um dort allmählich gleichfalls vernichtet zu werden; eine physiologische Ausscheidung durch die Nieren (an die man wegen der durch den Harn erfolgenden Eliminierung gelöster Stoffe zuerst denken könnte!) findet, selbst nach massenhafter Injektion von Bakterien in die Blutbahn, nicht statt (Wyssokowitsch [2]), auch nicht bei gleichzeitig entstandener Albuminurie, noch bei Darreichung von Diuretika (Cagnetto & Tessaro [65]). Durchtritt von pathogenen Keimen durch die Niere fand dieser Forscher nur, wenn durch die Infektion pathologische Veränderungen (Blutungen bei Milzbrand, Eiterherde bei Staphylokokkeninfektion) des Nierengewebes gesetzt worden waren. Spätere Forschungen haben diese Befunde im wesentlichen bestätigt, insbesondere das Fehlen einer physiologischen Ausscheidung von Bakterien durch den Harn (Opitz [3], Rolly [69]). Dagegen muß wohl angenommen werden, daß die zum Durchtritt der Keime erforderlichen Gewebsläsionen oft nur sehr geringfügig zu sein brauchen und wahrscheinlich durch die in den Nierenkapillaren zurückgehaltenen Keime selbst in kurzer Zeit bedingt werden können (Nötzel [66], J. Koch [67], Klecki & Wrzosek [68]): nur so erklären sich die Befunde von Biedl & Kraus [4], von Klecki [5], Fütterer [6], Pawlowsky [7], wonach pathogene Bakterien (Staphylokokken, Bact. coli, Milzbrandbacillen) bei durchaus einwandfreier Versuchsanordnung in dem aus den Ureteren aufgefangenen (gänzlich eiweiß- und blutfreien) Harn schon 5—12 Minuten nach der Injektion in die Blutbahn nachgewiesen werden konnten. Auffallend ist die ungleichmäßige, schubweise Art der Ausscheidung, wobei sich oft zwischen beiden Nieren Differenzen ergeben; auch Kossowsky [8] hatte solche inkonstante Befunde (und überhaupt positive Resultate nur in 7 Proz. der Fälle!) nach Injektion von Pneumokokken in die Blutbahn, auch Sherrington [9] sah Ausscheidung von verschiedenartigen Bakterien nur in etwa einem Viertel der Fälle. Bei akuten und chronischen

Nephritiden des Menschen fand Engel[10] in dem aus der Urethra (!) ausgeschiedenen Harn (daher Herkunft aus den unteren Harnwegen, besonders für die Eiterkokken, nicht auszuschließen!) meist Staphylokokken, seltener Streptokokken, Colibacillen, Typhus- und Tuberkelbacillen; letzterer Einwurf trifft auch viele andere am Menschen beobachtete Fälle von Ausscheidung der Eitererreger mit dem Harn (Longard[11], Nannotti & Bacciochi[12], Sittmann[13]); das gleiche gilt für die durch Bact. coli, Proteus und Staphylokokken verursachten Fälle von Bakteriurie (Goldenberg[14], Predöhl[15], Krogius[16], Rovsing[17], Nicolaysen[17a], Loewenhardt[18] [Fall von Sarcinurie]), deren Entstehung meist durch Autoinfektion (direktes Durchdringen vom Darm aus, vgl. S. 206), oder auch durch Infektion von außen oder aus der Urethra (Escherich[71]) bedingt ist. Ueber die besonders bei Kindern vorkommende (Mellin[70]) genuine Bakteriurie vgl. die zusammenfassende Uebersicht von Kornfeld[73]; es handelt sich um eine Wucherung von Bakterien in der Blase, zuweilen ohne lokale Reizung der Schleimhaut (Cnopf[72]), doch mit Allgemeinsymptomen und Fieber infolge Resorption toxischer Produkte. Ueber positive Befunde von Ausscheidung der spezifischen Bakterien durch den Harn bei verschiedenartigen Infektionen des Menschen und der Tiere (Milzbrand, Tuberkulose, Rotz, Streptokokkeninfektionen) berichten Philippovicz[18a], Pernice & Scagliosi[19] und Bonome[74]; auch bei tödlichen Pestfällen ist der Urin infektiös. Die größte Bedeutung für die Praxis kommt der zuerst von Petruschky[20] festgestellten, seitdem durch Richardson[21], Schiebold[22], Lartigau[23], Rostocki[24], Horton-Smith[25] bestätigten Tatsache zu, daß mit dem Urin Typhuskranker, in einer Anzahl von Fällen, Typhusbacillen in geradezu enormer Zahl (Milliarden pro Tag) ausgeschieden werden, und daß diese Ausscheidung oft lange Zeit (bis zu 2 Monaten) in die Rekonvaleszenz hinein fortdauert: die Ausscheidung erfolgt selten vor der dritten Krankheitswoche und nur in etwa 25 Proz. der Fälle. Sehr häufig erfolgt die Ausscheidung durch den Harn auch bei Maltafieber[75]; bei diesen beiden Infektionskrankheiten muß man wohl eine spezifische Läsion der Nierenepithelien durch das Virus annehmen.

Nächst der Niere muß, entsprechend ihrer bekannten physiologischen entgiftenden Funktion, die Leber am meisten unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen. In der Tat sahen im Tierversuch nach Injektion in die Blutbahn Biedl & Kraus[46] schon nach 13 Minuten eine durch den ganzen Versuch hin dauernde Ausscheidung durch die Galle, desgleichen Fütterer[6] und Pawlowsky[7] nach 1 Stunde; auch Trambusti & Maffucci[26], Pernice & Scagliosi[19] hatten positive, Sherrington[9] inkonstante Befunde. Verschiedene Arten zeigen ein spezifisch verschiedenes Verhalten: so konstatierte Bernabei[27] für Pneumokokken und Rotzbacillen stets negative, für Büffelseucheerreger und Bac. Friedländer stets positive Befunde; desgleichen bei Rinderpest (vgl. Kolle[28]); der Milzbrandbacillus tritt, nach zahlreichen übereinstimmenden Berichten, nur schwierig (Trambusti & Maffucci[26], Bernabei[27]) oder überhaupt gar nicht durch (Koschin[29], Tkatchenko[30]). Bei Untersuchung menschlicher Galle fanden Fränkel & Krause[31] nur 20 Proz. der Proben keimhaltig: bei Cholera und Typhus waren die spezifischen Erreger häufig nachweisbar (bei Typhus nach Schebrow[32] nur in 5 Proz. der Fälle! nach E. Fränkel[76] jedoch fast regelmäßig), bei

Tuberkulose in etwa der Hälfte der Fälle. Cholelithiasis und Peritonitis, sowie die Coccidiose des Kaninchens, begünstigen den Uebertritt in die Galle. —

Durch die Darmschleimhaut findet ebensowenig wie durch die Niere eine physiologische Ausscheidung von ins Blut injizierten Bakterien statt (WYSSOKOWITSCH [2]), wohl aber, wenn es sich um Bakterien handelt, die den besonderen Verhältnissen der Darmschleimhaut innig angepaßt sind und auf dieselbe eine pathogene Wirkung auszuüben vermögen (Coliarten). Insbesondere ist letzteres der Fall beim Choleravibrio; es ist bei genauer Auswahl der Dosierung möglich, Meerschweinchen durch intravenöse Injektion von Choleravibrionen zu töten, ohne daß im Blut eine Vermehrung der Cholerabacillen hätte stattfinden können, während im Darm reichlicher Vibrionenbefund konstatiert wird (ISSAEFF & KOLLE [33]). Auch Milzbrandbacillen, Pneumokokken und Büffelseuchebakterien treten aus dem Blut durch die Darmschleimhaut hindurch (BERNABEI [27]). — Durch die Speicheldrüsen wird das Virus der Hundswut in reichlichster Menge ausgeschieden; ferner beobachtete BRUNNER [34] den Durchtritt von Prodigiosus; durchaus negative Resultate ergaben die Versuche von CALVELLO [35] und BIEDL & KRAUS [4c] (letztere an der Submaxillaris des Hundes mit Staphylokokken, Pyocyaneus und Prodigiosus).

Auch durch die Tränendrüse findet keine Ausscheidung pathogener Keime statt (BIEDL & KRAUS [4c], DE BONO & FRISCO [36]); das gleiche negative Resultat betreffs der im Blute kreisenden pathogenen Keime gilt auch für Conjunctiva, Nasen-, Rachen- und Trachealschleimhaut (BIEDL & KRAUS [4c]). — Ueber die Sterilität der Exspirationsluft vgl. unten.

Ausscheidung der spezifischen Erreger durch den Schweiß will SUDAKOFF [37] zuweilen bei Typhus und Erysipel beobachtet haben. Im übrigen lauten die Befunde bei allen Infektionskrankheiten negativ. Im Tierversuch konnte BRUNNER [34] Ausscheidung der in die Blutbahn injizierten Milzbrand- und Prodigiosusbakterien durch den Schweiß beobachten, wenn durch künstliche Mittel (Pilocarpin, Nervenreizung) außerordentlich starke Schweißsekretion hervorgerufen wurde; vgl. jedoch die negativen Befunde von KRIKLIWY [38] und BLUMENFELD [79]. — Die von mehreren Seiten berichteten Befunde von Eiterkokken im Schweiß (BRUNNER [34], v. EISELSBERG [39], TIZZONI [40], F. GÄRTNER [41]) sind deshalb nicht einwandsfrei, weil die Eiterkokken sehr wahrscheinlich von der Haut stammten (auf der sie ja fast regelmäßig gefunden wurden!) und von der Hautoberfläche leicht ins Innere der Schweißdrüsen eingewandert sein konnten.

In derselben Weise zu beurteilen sind die von zahlreichen Autoren (COHN & NEUMANN [42], HONIGMANN [43], RINGEL [44], PALLESKE [45], CHARRIN [46], ROEPER [47], KÖSTLIN [48], TRISCEI [49]) erhobenen Befunde von Eiterkokken (meist Staphylococc. pyog. albus) in der Frauenmilch, selbst völlig gesunder, nicht fiebernder Wöchnerinnen; diese Kokken stammen von der Umgebung der Mammilla (Warzenhof) und sind durch die Milchgänge ins Innere der Drüse eingewandert. — Daneben findet aber auch bei gewissen Arten unzweifelhaft ein Uebertritt von im Blut befindlichen pathogenen Keimen in die Milch statt: insbesondere ist dies für den Tuberkelbacillus durch sehr zahlreiche Versuche an Rindern (vgl. später), selbst bei ganz geringfügiger, nur durch Tuberkulinprobe nachweisbarer tuberkulöser Affektion nachge-

wiesen; auch in Frauenmilch (Fall fortgeschrittener Phthise!) sind einmal TB. mit Sicherheit beobachtet (Roger & Garnier[50]), desgleichen einmal Typhusbacillen (Lawrence[77]). Ob eine pathogene Art durch die Milchdrüse hindurchzutreten vermag, stellt eine ganz spezifische Eigenart der betreffenden Art dar: bei säugenden Meerschweinchen konnten Basch & Weleminski[51] feststellen, daß nur solche Bakterien das sezernierende Epithel zu durchbrechen vermögen, die hämorrhagische Herde setzen, als der Bac. pyocyaneus und der Bac. morbificans bovis Basenau[52], während z. B. bei Milzbrandinfektion die Milch stets steril blieb; bei Mischinfektionen mit einer hämorrhagischen Infektion verursachenden Art werden aber auch die Milzbrandbacillen ausgeschieden; an den hämorrhagischen Herden ist dann das Epithel offenbar durchgängig. Positive Befunde betreffs Ausscheidung durch die Milch erhielten ferner, betreffs Bakterien von Fleischvergiftungen, Basenau[52], sowie Gaffky & Paak[53], — betreffs Pneumokokken Foa & Bordoni-Uffreduzzi[54] und Bozzolo[55].

Die alte Vorstellung, daß durch örtliche Eiterungsprozesse der Haut die im Blute kreisenden Krankheitsstoffe eliminiert werden (Haarseil!), ist irrig (Czarnecki[56]); nicht pathogene Keime treten überhaupt nicht durch, pathogene erst in der Agone und auch dann nur spärlich. Auch durch Vaccinepusteln sah Carini[78] selbst am hochgradig tuberkulösen Tier nie Ausscheidung von TB. zustande kommen.

Literatur.

[1] Bitter, Report of the Egyptian Commission sent at Bombay to study plague, Cairo **1897**. — [2] Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 1, **1886**; Bd. 59, **1908**. — [3] Opitz, ebd., Bd. 29, 505, **1898**. — [4] Biedl & Kraus, a) Arch. f. exper. Path., Bd. 37, 1; b) Centralbl. f. inn. Med., **1896**, Nr. 29; c) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 253, **1897**. — [5] v. Klecki, Arch. f. exper. Path., **1897**, 137. — [6] Fütterer, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 3. — [7] Pawlowsky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, Heft 2, **1900**. — [8] Kossowsky, Inaug.-Diss. Petersburg, **1897**. — [9] Sherrington, Journ. of path. and bact., **1893**. — [10] Engel, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 56, 141. — [11] Longard, ref. Baumgartens Jahresber., **1886**. — [12] Nannotti & Bacciocchi, Riform. med., **1892**, 186. — [13] Sittmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 53. — [14] Goldenberg, New York Med. Record, Bd. 50, 228, **1896**. — [15] Predöhl, Münch. med. Wochenschr., **1899**, 1495. — [16] Krogius, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, 812. — [17] Rovsing, ref. ebd. — [17a] Nicolaysen, Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 13. — [18] Loewenhardt, IV. Dermatologen-Kongreß, **1894**. — [18a] Philippovicz, ref. Deutsche med. Wochenschr., **1885**. — [19] Pernice & Scagliosi, Riform. med., **1892**, 97. — [20] Petruschky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 577, **1898**. — [21] Richardson, Journal of exper. med., **1898**, Vol. 3, 379. — [22] Schiebold, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 64, 505. — [23] Lartigau, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, 306. — [24] Rostocki, Münch. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 7. — [25] Horton-Smith, Lancet **1899**, 20th May. — [26] Trambusti & Maffucci, ref. Baumgartens Jahresber., **1886**. — [27] Bernabei, Atti dell' Acad. med. Roma, **1890**. — [28] Kolle, Zeitschr. f. Hyg u. Inf., Bd. 30, 34, **1899**. — [29] Koschin, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, 757. — [30] Tkatschenko, Inaug.-Diss. Petersburg, **1899**. — [31] Fränkel & Krause, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 97, **1899**. — [32] Schebrow, Inaug.-Diss. Petersburg, **1899**. — [33] Issaeff & Kolle, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1, **1895**. — [34] Brunner, Berl. klin. Wochenschr., **1891**, 21. — Calvello, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 849. — [36] de Bono & Frisco, Annal. igien., Roma **1899**, Nr. 4. — [37] Sudakoff, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 575, **1899**. — [38] Krikliwy, ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, 727. — [39] v. Eiselsberg, Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 23. — [40] Tizzoni, Riform. med., **1891**, 100. — [41] F. Gärtner, Centralbl. f. Gynäkol., **1891**, 40. — [42] Cohn & Neumann, Virchows Archiv, Bd. 126. — [43] Honigmann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14. — [44] Ringel, Münch. med. Wochenschr. **1893**, 27. — [45] Palleske, Virchows Archiv, Bd. 130. — [46] Charrin, Compt. rend. soc. biol., **1895**, 68. — [47] Roeper, Inaug.-Diss., Marburg, **1896**. — [48] Köstlin, Arch. f. Gynäkol., Bd. 53, 201. — [49] Triscei, Lo Speriment., Vol. 52, fasc. 2. — [50] Roger & Garnier, Compt. rend. soc. biol., **1900**.

175. — [51] BASCH & WELEMINSKI, Berl. klin. Wochenschr., 1897, 977. — [52] BASENAU, Arch. f. Hyg., Bd. 23, 1. — [53] GAFFKY & PAAK, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 4. — [54] FOÀ & BORDONI-UFFREDUZZI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4. — [55] BOZZOLO, ref. Baumgartens Jahresber., 1891. — [56] CZARNECKI, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 620, 1899. — [57] NEILD & DUCKLEY, Lancet 1909, Vol. 1, 1096. — [57a] MANICATIDE, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 46, 221. — [58] HOKE, Prag. med. Wochenschr., 1909, Nr. 23. — [59] DIETERLEN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 45, Nr. 5. — [60] BACHRACH & STEIN, Wien. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 39. — [61] HESS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 52, Nr. 2, 1909. — [62] CONRADI, Deutsche med. Wochenschr., 1907, 1684. — [63] KLINGER, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 30, 3, 1909. — [64] VOGES, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 301. — [65] CAGNETTO & TESSARO, Zieglers Beiträge z. path. Anat., Bd. 35, Nr. 3, 1904. — v. NÖTZEL, Wien. klin. Wochenschr., 1903, 1036. — [67] J. KOCH, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 61, Nr. 3, 1908. — [68] KLECKI & WRZOSEK, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 59, 145. — [69] ROLLY, Münch. med. Wochenschr., 1909, 1873. — [70] MELLIN, Jahrb. d. Kinderheilk. Bd. 58, 40, 1903. — [71] ESCHERICH, Münch. med. Wochenschr., 1904, 502. — [72] CNOPF, ebd. 1903, 1723. — [73] KORNFELD, Wien. med. Presse, 1908, Nr. 21/24. — [74] BONOME, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 38, Nr. 4 5, 1905. — [75] Report of the Royal Commission, . . . for the investigation of Mediterraneau Fever, Vol. 1–7, London (Harrison) 1905–1907. — [76] E. FRÄNKEL, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 46, 230, 1910. — [77] LAWRENCE, Lancet 2 oct., 1909. — [78] CARINI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 37, Nr. 2, 1904. — [79] BLUMENFELD, Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 84, 93.

III. Abschnitt.

Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien außerhalb des infizierten Körpers, in der Natur, und Verbreitungswege der Infektion.

a. Herkunft der pathogenen Bakterien in der Aussenwelt (Infektionsquellen).

Die krankheitserregenden Bakterien, welche sich in der Außenwelt finden, können sehr verschiedenen Ursprungs sein:

1. Die betreffenden Mikroben führen regelmäßig ein saprophytisches Leben in der unbelebten Natur, und ihre pathogene Wirkung auf Menschen oder Tiere ist nur als gelegentlicher Exkurs zu betrachten; so z.B. die Bacillen des Tetanus und des malignen Oedems, die sich in fast jeder Probe gedüngter Erde finden und nur relativ selten auf den Menschen übertragen werden; so auch alle jene Bakterien, die erst in großen Mengen, und dann nur rein toxische Wirkung äußern, z. B. die peptonisierenden Bakterien der Kuhmilch.

2. Echte Infektionserreger führen, unter gewissen besonders begünstigenden äußeren Umständen, ein fakulativ-saprophytisches Dasein in gewissen Medien der Außenwelt, in denen sie sich dann in größter Menge finden und endemisches Herrschen der Seuche bedingen. So wuchert z. B. der Choleravibrio in den endemischen Herden der Gangesniederungen offenbar in üppiger Weise im Flußwasser, wo durch eine außerordentlich starke Verunreinigung mit suspendierten Bestandteilen (Pflanzenreste u. dgl.), sowie durch die hohe Außentemperatur treffliche Bedingungen für sein Gedeihen geschaffen sind. In ähnlicher Weise ist das endemische Vorkommen von Milzbrand auf gewissen Weiden zu erklären.

3. Obligate parasitische Bakterien, die zwar ihren Lebensbedingungen (Temperatur, Ernährung) nach nie in den verschiedenen Medien

der unbelebten Natur zu wuchern vermögen, können aber im Zustand latenten Lebens längere Zeit intakt konserviert werden. Solche Infektionserreger (Diphtherie, akute Exantheme) gelangen in die Außenwelt mit den infektiösen Ausscheidungen erkrankter Personen; insbesondere werden, sowohl was die Dauer als auch das Unbemerktbleiben der Verstreuung infektiösen Materials anlangt, die sogenannten „latenten Fälle" der betreffenden Infektionskrankheiten eine bedeutsame Rolle spielen. Vgl. über beide letzteren Punkte oben.

4. Herkunft aus dem Tierkörper*), wiederum in prinzipiell sehr verschiedener Weise denkbar:

a) Die betreffenden Tiere sind selbst erkrankt und die Infektion kann auch auf den Menschen übertragen werden. Hier ist insbesondere die Verbreitung der Pest durch infizierte Ratten sowie des Maltafiebers durch infizierte Ziegen (und andere Haustiere) zu nennen, beides Fälle, bei denen dieser Uebertragungsmodus vom infizierten Tier aus geradezu der wichtigste ist und das ganze epidemiologische Bild beherrscht. In anderen Fällen erfolgt die Uebertragung auf diesem Wege mehr nur gelegentlich, so z. B. bei den bekannten Zoonosen Lyssa, Rotz oder Milzbrand, die für gewöhnlich nur als Tierseuchen auftreten und beim Menschen meist nur vereinzelte Fälle hervorrufen. Ferner gehören hierher die Fälle von Uebertragung bösartiger Pneumonien (Psittacosis) (Leichtenstern [1], Finkler & Selter [2]), sowie von Paratyphusinfektionen (Eckersdorff [3], Drewes [4]) seitens erkrankter Papageien. In den genannten Beispielen erfolgt die Uebertragung meist durch Kontakt, in anderen Fällen (übrigens auch bei Milzbrand und vor allem bei Maltafieber) aber dadurch, daß Fleisch und Milch infizierter Tiere dem Menschen zur Nahrung dienen; vgl. in den beiden betreffenden Kapiteln des Abschnittes „Nahrungsmittel als Infektionsträger" insbesondere betreffs Tuberkulose, Maltafieber, sowie Paratyphus- und Fleischvergiftung. Endlich gibt es Fälle, in denen die Infektion überhaupt nicht direkt seitens des erkrankten Tieres, sondern nur indirekt durch Vermittlung stehender Insekten zustande kommt; in diesen Fällen stellt das erkrankte Tier gewissermaßen ein Reservoir der Infektion dar, aus welchem — meist ganz unbemerkterweise — immer wieder die Verbreitung auf den Menschen erfolgt; hierher gehören vor allem die Trypanosomenerkrankungen (vgl. im speziellen Teil), sowie die infantile Kala-azar in Tunis, für welche Nicolle [5] den Hund als Infektionsquelle nachwies.

b) Die Tiere sind nicht selbst erkrankt, sondern dienen nur als Zwischenträger, sei es, daß das infektiöse Material äußerlich an ihnen haftet oder sich in ihrem Körper längere Zeit zu erhalten oder wohl gar zu vermehren vermag und dann durch ihre Entleerungen verbreitet wird. Hierher gehört die Uebertragung von Typhus und Cholera durch Austern (vergl. S. 272 im Kapitel „Nahrung"); desgleichen ist nach den Versuchen von Remlinger & Nouri [6] und Fürst [7] über die Haltbarkeit der spezifischen Erreger im Darm von Fischen die Möglichkeit einer Verschleppung von Cholera-, Typhus- und Pestbacillen durch lebende Fische zuzugeben. Sichergestellt ist sowohl vom bakteriologischen als vom epidemiologischen Standpunkt aus die Rolle der Fliegen als Infektionsträger; betreffs der älteren Literatur über diese

*) Anmerkung. Die Literatur ist hier nur insoweit angeführt, als sie entweder die Forschungsresultate der letzten Jahre, oder seltenere Fälle betrifft; im übrigen muß auf die Darstellungen des speziellen Teiles verwiesen werden.

Rolle der Fliegen und anderer Insekten (und Gliederfüßer) vgl. die zusammenfassende Uebersicht von NUTTALL[8]. Neuerdings gelang HAMILTON[8a], KLEIN[9] und TRAICHNIE[10] direkt der Nachweis von Typhus- und Paratyphusbacillen in Fliegen aus infizierten Lokalitäten, desgleichen HUNTER[11] der direkte Nachweis von Pestbacillen (auch in Wanzen und Schaben); ROBERTSON[15] konnte die spezifische Spirochaete pertenuis auf Fliegen (färberisch) nachweisen, die auf Frambösie-Papeln gesessen hatten. Andererseits wies FICKER[12] lebende Typhusbacillen an Fliegen und in ihren Dejekten bis zu 3 Tagen nach der Infektion nach; auch GANON[13] sah Cholerabacillen an Fliegen nach 20 Std. lebend; desgleichen berichtet TERNI[14], daß das Virus der Variola und Vaccine in Fliegen (Musca domestica und Stomoxys calcitrans) sich über 4 Tage erhalte; die Berichte desselben Autors, daß hierbei im Fliegendarm spezifische Epitheleinschlüsse, ähnlich wie an der Kaninchencornea entstehen, bedürfen wohl noch sehr der Nachprüfung. Wichtig sind insbesondere auch die epidemiologischen Beweise, welche insbesondere für Abdominaltyphus (TOOTH[16], TREMBUR[17], ACRISWORTH[18]), sowie für die „Sommerdiarrhöe“ der Säuglinge (NASH[19]) die ätiologische Rolle der Fliegen dartun; im Lichte dieser Erkenntnis gewinnen nunmehr auch viele ältere Beobachtungen eine Bedeutung, nach welchen die Nachbarschaft von Dünger- und Kehrichtplätzen eine besondere Prädisposition für manche Infektionskrankheiten (Typhus) schafft. Diese Beobachtungen, die früher irrtümlich im Sinne eine „Infektion durch gasförmige Fäulnisprodukte“ gedeutet wurden, erklären sich dadurch, daß die genannten Ablagerungsstätten Brutplätze für Fliegen sind.

Auch bei stechenden Insekten kann eine rein mechanische Uebertragung der beim Blutsaugen aus einem erkrankten Menschen oder Tiere aufgenommenen Krankheitserreger stattfinden, indem die letzteren im Innern des Insekts eine Zeitlang sich lebend erhalten können und dann bei einem neuen Saugakt an einem anderen Individuum die Stichwunde akzidentell infizieren, sei es, daß das Insekt auf der Haut zerquetscht wird oder daß seine infizierten Faeces in die Stichwunde gelangen. Jedenfalls handelt es sich immer um einen rein passiven, akzidentellen Vorgang, der — bei aller äußerlichen Aehnlichkeit — doch prinzipiell streng zu unterscheiden ist von der im nächsten Paragraphen zu besprechenden Uebertragung von Krankheitserregern (Protozoen) durch Insekten als Zwischenwirte; in letzteren Fällen macht der Erreger einen Teil seines Entwickelungszyklus (exogene Reifung) im Körper des Zwischenwirtes durch und die Rolle des stechenden Insekts bei der Uebertragung ist daher eine notwendige und durch keinen anderen natürlichen Ansteckungsmodus ersetzbare. Das einzige bisher wohl beglaubigte und für die praktische Epidemiologie in Betracht kommende Beispiel der rein mechanischen Uebertragung von bakteriellen Erregern durch stechende Insekten betrifft die durch die Forschungen der indischen Pestkommission[20] über allen Zweifel sichergestellte Rolle gewisser Floharten, insbesondere des Pulex cheopis (ROTHSCHILD) bei der Uebertragung der Pest (vgl. im speziellen Teil); sowohl durch Tierversuche (insbesondere durch das Studium von Stallepizootien von Pest unter Meerschweinchen und Ratten, wobei Verbreitung der Infektion nur bei Anwesenheit von Flöhen, nicht aber in Abwesenheit derselben zustande kam), als auch durch das epidemiologische Verhalten mancher Pestepidemien (z. B. in Australien nach ASHBURTON THOMPSON[21]) ließ sich die bedeutsame Rolle der Uebertragung der Pestinfektion durch

Flöhe deutlich nachweisen. — In einigen anderen Fällen sind zwar Krankheitserreger lebend im Innern von blutsaugenden Insekten nachgewiesen, ohne daß jedoch ein Beweis für die tatsächliche Verbreitung derselben auf diesem Wege beigebracht wäre; hierher gehören die Befunde von Pestbacillen in Zecken (Skinner [22]) und Kopfläusen (Herzog [23]), von Typhusbacillen (angeblich sogar in 75 Proz. der Fälle) in Kopf- und Kleiderläusen (Nakao Abe [24]), von Leprabacillen in Mücken und Bettwanzen (Goodhue [25]), von Recurenspirochäten in Wanzen (Karlinski [26], Klodnitzky [27]), von Bac. melitensis in Mücken (Mediterranean Fever Commission [28]); was speziell die Möglichkeit der Uebertragung des Maltafiebers durch Mücken anbetrifft, so wird auch (a. a. O.) ein positiver Tierversuch dafür angeführt, andererseits aber gezeigt, daß schon nach der quantitativ geringen Verbreitung des Erregers im Blute des Kranken nur selten Aussicht vorhanden sein wird, daß in der kleinen Blutmenge, die eine Mücke bei einem Saugakt aufzunehmen vermag, ein Melitensis-Keim enthalten ist. —

In ähnlicher Weise wie hier durch stechende Insekten wäre auch an die Möglichkeit einer Infektionsübertragung durch andere blutsaugende Parasiten zu denken; so z. B. durch Eingeweidewürmer (Weinberg [29]), was allerdings von Stiles [30] bei seinen vergleichenden epidemiologischen Untersuchungen über Abdominaltyphus bei Patienten mit und ohne Eingeweidewürmern nicht bestätigt werden konnte; ferner durch Blutegel (Mühling [31], Steffenhagen & Andrejew [32]), in denen zwar die wochen- bis monatelange Haltbarkeit verschiedener pathogener Bakterien, Spirochäten und Protozoen nachgewiesen wurde, wobei jedoch eine Uebertragung auf ein anderes Individuum nur ganz ausnahmsweise vorkommen dürfte.

c) Eine ungleich bedeutsamere Rolle spielen stechende Insekten als Zwischenwirte für Protozoen, Spirochäten und invisibles Virus; in den letzten Jahren ist für eine ganze Reihe von Infektionskrankheiten dieser Uebertragungsmodus erkannt worden; vgl. die nachstehende tabellarische Zusammenstellung, in der nur menschliche Infektionskrankheiten berücksichtigt worden sind (s. Tabelle S. 223):

Vom allgemeinen biologischen Standpunkt aus ist in dieser Zusammenstellung insbesondere die Tatsache bemerkbar, daß sehr nahe verwandte Krankheiten (Recurrens) durch Zwischenwirte übertragen werden, die ganz verschiedenen Klassen angehören, ja daß nach Manteufel [42] sogar derselbe Erreger (die Spirochaete Obermeieri) sowohl durch Läuse wie durch Zecken übertragen wird. Noch muß hervorgehoben werden, daß die Entscheidung, ob bei einer gegebenen Art akzidentelle Uebertragung wie auf mechanischem Wege (vgl. oben Paragraph 2) oder spezifische Anpassung an einen Zwischenwirt vorliegt, nicht immer leicht ist; die Entscheidung im letzteren Sinne ist dann gegeben, wenn der Erreger im Körper des Zwischenwirtes nachweislich in die inneren Organe eindringt und daselbst einen morphologischen Entwickelungszyklus (exogene Reifung) durchmacht. So war z. B. ursprünglich zweifelhaft, ob die Trypanosomen durch Stechfliegen nur mechanisch übertragen werden, oder in den letzteren ihre Entwickelung durchmachen, bis diese Frage im letzteren Sinne durch Kleine [44] (bestätigt durch Bruce, Hamerton, Batemann & Mackie [45]) entschieden wurde. Die Entscheidung dieser Alternative hat nicht nur theoretisches Interesse, sondern ist auch für die Epidemiologie und Prophylaxe von größter praktischer Wichtigkeit; denn wenn es sich bei einer Infektions-

Krankheit	Erreger	Zwischenwirt	Autor
		Infektionen durch Protozoen.	
Malaria	Plasmodium malariae	Mücke (Anopheles)	vgl. im speziellen Teil
Schlafkrankheit	Trypanosoma Brucei	Stechfliege (Glossina)	„ „ „ „
Brasilianische Trypanosom.-Infektion	Trypanosoma (Schizotrypanum) Cruzi	Wanzenart (Conorhinus megistus)	Chagas [33]
Kala-Azar	Leishmania Donovani	Wanzenarten: Cimex rotundatus s. macrocephalus	nach Patton [34]
		Conorhinus rubrofasciatus	nach Donovan [35]
		Infektionen durch invisibles Virus.	
Gelbfieber	—	Mücke (Stegomya fasciata)	vgl. im speziellen Teil
Pappatacifieber	—	Stechfliege (Phlebotomus papatasii)	Doerr [36]
Flecktyphus	—	Kleiderlaus (Pediculus vestimenti)	Nicolle [37]
„Spotted fever" (Rocky mountain fever)	—	Zecke (Dermacentor occidentalis)	Ricketts [38]
„Japan. Flußfieber" (dem vorig. ähnlich)	—	Larven von Trombidien (Acarinen)	Ashburn & Craig [39a]
Dengue	—	Mücke (Culex fatigans)	Ashburn & Craig [39b]
		Infektionen durch Spirochäten.	
Recurrens (russische Art)	Spirochaete Obermeieri	Kleiderlaus (Pediculus vestimenti)	Mackie [40] Sergent & Foley [41]
		Rattenlaus (Haematopinus spinulosus)	Manteufel [42]
		Zecke (Ornithodurus moubata)	Manteufel [42]
Recurrens (afrikan. Art, „Tick-fever")	Spirochaete Dutton-Todd	Zecke (Ornithodurus moubata)	R. Koch [43]

krankheit um eine Uebertragung durch Zwischenwirte handelt, so ist es dann der einzige praktisch in Betracht kommende Infektionsweg, während mechanische Uebertragung durch Insekten (wie bei der Pest) nur einen Modus der Ansteckung neben anderen (nicht minder wichtigen) darstellt; andererseits ist die Dauer der Infektiosität eines Insekts bei nur mechanischer Uebertragung meist nach wenigen Tagen begrenzt, während das den Erreger als Zwischenwirt beherbergende Insekt Wochen und Monate das Virus in sich erhalten und auch auf seine Nachkommen vererben kann, wie dies zuerst von einer tierischen Infektion (Texasfieber) von Th. Smith nachgewiesen und später von R. Koch [43] für afrikanische Recurrens erwiesen wurde.

5. Auch eine Uebertragung von Pflanzen aus kann vorkommen; abgesehen von Fällen akzidenteller Verunreinigung (z. B. von Futter durch Milzbrand, von Gemüse durch Typhusbacillen (vgl. unten S. 272), ist das einzig sicher nachgewiesene Beispiel die Infektion mit Actinomyces von Getreideähren aus, vgl. im speziellen Teil.

Literatur.

[1] Leichtenstern, Centralbl. f. allg. Gesundheitspflege, Bd. 18, No. 7/8. — [2] Finkler & Selter, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 47 Beil. S. 212. — [3] Eckersdorff, ref. ebd., Bd. 43, Nr. 6/8. — [4] Drewes, Zeitschr. f. Med., Beamte, **1908**, Nr. 9. — [5] Nicolle, Ann. Inst. Pasteur, **1909**, Nr. 5/6. — [6] Remlinger & Nouri, Compt. rend. soc. biol., T. 64, Nr. 8, **1908**. — [7] Fürst, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57, **1907**. — [8] Nuttall, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22 u. 23, **1897** u. **1898**; Hyg. Rundsch. **1899**; John Hopkins, Hosp. Reports, Vol. 8, **1899**. — [8a] Hamilton, Journ. Americ. med. Assoc., 28. Febr. **1903**. — [9] Klein, Brit. med. Journ., 17. Okt. **1908**. — [10] Traichnie, Journ. Roy. Army Med.-Corps, T. 13, Nr. 6, **1909**. — [11] Hunter, Centralbl. f. Bakt., I. Akt., Orig., Bd. 40, Nr. 1, **1905**. — [12] Ficker, Arch. f. Hyg., Bd. 46, Nr. 3. — [13] Ganon, ref. Bull. Inst. Pasteur, **1909**, Nr. 1. — [14] Terni, ref. Hyg. Rundsch., **1908**, 1344. — [15] Robertson, Journ. trop. med. & hyg., **1908**, 213. — [16] Tooth, Brit. med. Journ., 16 March **1901**. — [17] Trembur, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1908**, Nr. 13. — [18] Acrisworth, Journ. Roy. Army Med. Corps, May **1909**. — [19] Nash, Journ. of Hyg., Vol. 9, Nr. 2, **1909**. — [20] Reports on plague investigations in India, issued by the Advisory Committee etc, Journ. of hyg., Vols. 6, 7, 8, 10, **1906—1910**. — [21] Ashburton Thompson, Four reports on outbrecks of plague at Sydney **1900—1904**: Sydney (W. A. Gullick). — [22] Skinner, Brit. med. Journ., **1907**, Nr. 2434. — [23] Herzog, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, 268, **1905**. — [24] Nakao Abe, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 39. — [25] Goodhac, Med. Record, Vol. 72, Nr. 24. — [26] Karlinski, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 31, 566. — [27] Klodnitzky, ebd., Bd. 45, 126. — [28] Reports of the Commission . . . for the investigation of Mediterranean Fever etc., Vols. 1—7, London (Harrison Sons) **1905—1909**. — [29] Weinberg, Ann. Inst. Pasteur, **1907**, No. 7. — [30] Stiles, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 40, 354, **1907**. — [31] Mühling, ebd., Orig., Bd. 25, 703, **1899**. — [32] Steffenhagen & Andrejew, ebd., Ref., Beil. z. Bd. 47, 89. — [33] Chagas, ref. ebd., Bd. 46, 476, **1910**. — [34] Patton, ref. ebd., Bd. 43, 334, **1909**. — [35] Donovan, Ind. med. Gazette, March **1909**. — [36] Doerr, Berl. kin. Wochenschr., **1908**, 12. Okt.; Doerr & Russ, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Nov. **1909**; Doerr, Franz & Taussig, Das Pappatacifieber, Leipzig u. Wien (Deuticke) **1909**. — [37] Nicolle, Compt. rend. acad. sc., Paris 12. Aug. u. 6. Sept. **1909**; Ann. Inst. Pasteur, **1910**, Nr. 4. — [38] Ricketts, Journ. inf. dis., Vol. 4, 141. — [39] Ashburn & Craig, a) Philippine journ. of science, B, Vol. 3, 1, **1908**; b) Journ. trop. med., 1. Juni **1909**. — [40] Mackie, Brit. med. Journ., 14 Dec. **1907**. — [41] Sergent & Foley, Bull. Inst. Pasteur, **1908**. — [42] Manteufel, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 29, Nr. 2. — [43] R. Koch, Deutsche med. Wochenschr., **1905**; Berl. klin. Wochenschr., **1906**. — [44] Kleine, Deutsche med. Wochenschr., **1909**. — [45] Bruce, Hamerton, Bateman & Mackie, Proc. Roy. Soc. B, Vol. 81, Oct. **1909**.

R. Die Luft in ihrer Bedeutung als Infektionsträger.

Die Bedingungen des Zustandekommens der Luftinfektion und ihre Bedeutung für die Verbreitung von Infektionskrankheiten sind erst in den letzten Jahren durch die grundlegenden Arbeiten Flügges[1] und seiner Schüler (Stern[2], Hamburger[3], M. Neisser[4], Laschtschenko[5], Heymann[6], Sticher[7], Beninde[8], Bartenstein[9], Kirstein[60], F. Gotschlich[61], Ziesché[62], Findel[63], Reichenbach[64], Ballin[65], Oettinger[66]), völlig klargestellt worden. Während man früher immer nur an eine Uebertragungsmöglichkeit durch *trockene Stäubchen* dachte, zeigte Flügge, daß ein zweiter, nicht minder wichtiger Infektionsmodus durch *feinste Tröpfchen* (oder *Bläschen*) stattfindet, der dem ersteren an praktischer Bedeutung mindestens ebenbürtig ist, der aber bisher fast gänzlich unbekannt geblieben war. Gelegentliche Beobachtungen und Hinweise auf die Verspritzung durch feinste Tröpfchen finden sich schon bei Buchner[10], Walther[11] und Johne[11], ohne daß jedoch die prinzipielle Bedeutung dieser Tatsache für die Verbreitung der Infektionskrankheiten gewürdigt worden wäre.

I. Stäubcheninfektion. Die erste Bedingung zum Zustandekommen der Uebertragung einer ansteckenden Krankheit durch Stäubchen ist, daß der betreffende Erreger eine so vollständige Austrocknung erträgt, um an feinstem trockenen Staub anhaftend, durch Luftströmungen transportiert werden zu können. Die bloße Feststellung der Tatsache, daß ein pathogenes Bakterium die Austrocknung an irgendwelchem Substrat, und sei es selbst an lufttrockenem Staub, verträgt und dabei längere Zeit lebensfähig bleibt, — genügt für sich allein noch keineswegs, um die Möglichkeit einer Uebertragung dieses Keimes in Form trockener Stäubchen durch die Luft zu beweisen; es muß hierzu unbedingt das weitere Kriterium hinzukommen, daß der so hergestellte infizierte Staub auch wirklich verstäubbar ist, d. h. durch Luftströme, wie sie für die praktischen Verhältnisse in Betracht kommen, eine Strecke weit, seiner Schwere entgegen, transportiert werden kann (M. Neisser[4]). Wird dieses letztere Kriterium der Verstäubbarkeit außer acht gelassen, so verliert man dadurch zugleich jede präzise Fassung des Begriffes „Austrocknung". Man muß sich eben vergegenwärtigen, daß die Austrocknung ihrem Grade nach sehr verschieden sein kann; scheinbar trockener Staub kann immer noch sehr wechselnde Mengen hygroskopisch gebundener Feuchtigkeit enthalten; ja es kann, in etwas gröberen Staubpartikeln, und besonders bei rascher scharfer Trocknung im Exsikkator, die Oberfläche des Stäubchens völlig lufttrocken werden und so eine feste undurchdringliche Kruste bilden, welche jede weitere Verdunstung aus dem inneren feuchten Kern desselben verhindert; in einem solchen „scheinbar trockenen" (Germano[12]) Staub können selbst empfindlichere Keime lebensfähig bleiben; aber solche Staubpartikeln sind dann eben zu schwer, um durch die Luft fortgetragen werden zu können, und kommen wohl für die Kontakt-, nicht aber für die Luftinfektion in Betracht.

Man kann sich eine Vorstellung von der in Fragen der Austrocknungsversuche früher herrschenden Unsicherheit machen, wenn man die enormen Divergenzen der Versuchsresultate verschiedener Autoren über den gleichen pathogenen Mikroben betrachtet; um nur ein Beispiel anzuführen, existieren für die Lebensfähigkeit des Choleravibrio, bei Austrocknung unter verschiedenen Bedingungen, Angaben, die von wenigen Stunden bis zu 6 Monaten variieren; vollständige Literaturübersicht bis 1898 und tabellarische Zusammenstellung der am Choleravibrio, Typhusbacillus, Diphtheriebacillus und Pestbacillus gewonnenen Resultate vgl. bei Ficker[13a]. Dieser Autor ermittelte systematisch die Bedingungen der Resistenz gegen Austrocknung: Von größter Bedeutung erwies sich die Dicke der auszutrocknenden Schicht; je dünner dieselbe, desto rascher erfolgt das Absterben. Beschleunigte Trocknung im Exsikkator bewirkte nur in dünner Schicht ein schnelleres Absterben; im Innern dickerer Schichten hingegen fand eine längere Konservierung statt, als bei Trocknen an freier Luft. Aufschwemmungen in Bouillon oder Milch trocknen viel schwieriger ein als wässerige Suspensionen. Das Absterben der Keime erfolgt im allgemeinen bei Brüttemperatur schneller als bei niedrigeren Graden (doch hängt dies auch von der Temperatur ab, bei der die betreffende Kultur vorher gezüchtet worden war); die Austrocknung erfolgt in bewegter Luft schneller als in ruhender; alte und ab-

geschwächte Kulturen sind weniger widerstandsfähig als junge und hochvirulente. Benetzung der in Austrocknung begriffenen Keime wirkt ganz besonders deletär.

Kehren wir nun, nach Kenntnis der Bedingungen der Resistenz gegen Austrocknen (die für das Verständnis der in der Natur sich abspielenden Vorgänge von Interesse sind), wieder zu der Hauptfrage zurück, welche pathogenen Keime einen solchen Grad der Austrocknung vertragen, daß sie durch die Luft verstäubbar sind! Für einige pathogene Keime, z. B. den Gonococcus und den Influenzabacillus, ist schon durch die älteren Versuche erwiesen, daß sie, selbst unter günstigsten Bedingungen und bei nur sehr unvollständiger Antrocknung, keinerlei Widerstand zu leisten vermögen; diese beiden Mikroben kommen daher weder für die Luftinfektion, noch auch für Kontaktinfektion im trockenen Zustand in Betracht. Auch vom Choleravibrio ist seit den ersten Versuchen bekannt, daß er eine einigermaßen vollständige Austrocknung nicht verträgt; doch behauptete UFFELMANN[14], daß einzelne Exemplare den Trocknungsprozeß 1—3 Tage überdauern, und wies HESSE[15] nach, daß die beim Reiben (seit einem Tage) getrockneter cholerainfizierter Wäsche herabfallenden Partikelchen noch lebende entwicklungsfähige Cholerabacillen enthalten können. Beide Versuche beweisen aber nur die Möglichkeit einer Kontaktinfektion mit scheinbar trockenem cholerainfizierten Material (vgl. auch weiter unten über die lange Lebensdauer auf Kleidungsstoffen); im Sinne der Luftinfektion sind sie deshalb nicht verwendbar, weil keine Aufwärtsbewegung und keine Verstäubbarkeit nachgewiesen ist. Auf letzteren Punkt speziell gerichtete Versuche von WILLIAMS[16] (bestätigt von M. NEISSER[4]) ergaben ein völlig negatives Ergebnis; bei Antrocknung von Staub erwiesen sich die Cholerabacillen (mit Ausnahme eines verschwindend kleinen Bruchteils, der an den gröberen, nicht verstäubbaren Staubteilen haftete) stets als abgetötet; gar eine Aufwärtsbewegung durch die Luft fand niemals statt. Das gleiche gilt für den Pestbacillus (M. NEISSER[4]) und den Meningococcus. Auch Cholera, Pest und Genickstarre scheiden also aus der Reihe der durch trockene Luftstäubchen übertragbaren Krankheiten aus. — Was nun die übrigen, sogleich zu besprechenden, pathogenen Arten angeht, die in Gestalt lufttrockenen Staubes ihre Lebensfähigkeit bewahren können, so muß man sich vor allem darüber einig werden, welche Luftstromstärken für die Verstäubbarkeit solchen Materials praktisch in Berücksichtigung zu ziehen sind. Offenbar können für das regelmäßige Vorkommen dieses Infektionsmodus nur diejenigen Luftströme in Betracht kommen, wie sie im Innern der Wohnungen*) stets vorhanden sind (M. NEISSER); solche Luftströme, denen der Zimmerstaub Schweben und Transport verdankt, haben nach FLÜGGE[1] im geschlossenen Zimmer meist nur 1—4 mm Geschwindigkeit pro Sekunde. Nur solche infizierte trockene Stäubchen, die schon durch so geringe Luftstromgeschwindigkeiten über eine erhebliche Strecke aufwärts getragen werden können, sind offenbar befähigt, dauernd in der Zimmerluft zu schweben und demnach eine dauernde Gefahr der Luftinfektion zu bedingen; M. NEISSER sieht als Grenzwert denjenigen

*) Ueber die Gründe, weshalb die so viel stärkeren Luftströme, wie sie im Freien vorkommen, für diese Fragen nicht in Betracht kommen können, vgl. später.

Grad der Verstäubbarkeit an, bei welchem die infizierten Stäubchen durch einen Luftstrom von 1 cm Geschwindigkeit um 80 cm gehoben werden. Dieser Forderung entsprechen nach M. NEISSERS[4] Versuchen folgende pathogene Arten mit folgenden Grenzwerten: Pyocyaneus (4,1 mm), Milzbrandsporen (1,8 mm), Staphylococcus pyogenes aureus (3 mm), Tuberkellbacillus (3 mm).

Daneben sind nun noch einige Arten zu nennen, die erst bei Anwendung stärkerer Luftströme, als dem M. NEISSERschen[4] Grenzwert entspricht, verstäubbar sind; hierher gehört zunächst der Typhusbacillus, der mit Luftströmen von 1,7 cm eine Strecke von 80 cm aufwärts getrieben wird, — während zu einem Auftrieb des gleichen Bacillus um nur 15 cm die Geschwindigkeit von 1,6 mm per Sekunde genügt; ferner der Diphtheriebacillus, für den M. NEISSER eine Verstäubung (um 80 cm aufwärts) erst durch Luftströme von 19,7 cm Geschwindigkeit feststellen konnte. Es erscheint gewagt, mit M. NEISSER aus diesen Versuchen den Schluß zu ziehen, die genannten beiden Bakterien als „nicht verstäubbar" zu bezeichnen; auch bemerkt M. NEISSER selbst, daß der Typhusbacillus hart an der Grenze der Verstäubbarkeit stehe. Dieser Grenzwert selbst, so getreu er auch die in der Wohnungsluft durchschnittlich herrschenden Verhältnisse wiedergibt, ist aber nun doch unleugbar, und wie es ja auch in der Natur der Sache unvermeidlich liegt, mehr oder minder willkürlich; insbesondere gilt dies von dem Maß der Aufwärtsbewegung, welches auf 80 cm normiert war, während doch über kürzere Strecken ein Auftrieb schon durch viel schwächere Ströme stattfindet. Stärkere Luftströme, von 20 cm und darüber, kommen aber in der Wohnungsluft oft genug vor, nicht nur beim Oeffnen von Türen und Fenstern, sondern auch in der Nähe hantierender oder gehender Personen; gar in ärmlichen Hütten mit schlecht schließenden Fenstern und Türen, ferner vor allem in Treppenhäusern, in denen oft, durch die Heizwirkung bei kaltem Wetter, ein ziemlich erheblicher Auftrieb stattfindet, und wo die Infektionsgelegenheit nur allzu häufig gegeben ist (Teppichklopfen usw.). Man wird einwenden, daß in diesen Fällen die Luftinfektion von der Kontaktinfektion nicht mehr zu trennen ist und daß der letztere Ansteckungsmodus unter diesen Bedingungen ungleich wahrscheinlicher ist als die Uebertragung durch Luft. Dieser Einwand ist auch völlig zutreffend für alle Personen, die längere Zeit in solchen Räumen weilen; aber für Personen, die nur vorübergehend in solche gefährdete Räume gelangen und dabei vielleicht in Kenntnis der Gefahr jeden *Kontakt* peinlich vermeiden, ist die Möglichkeit der *Luftfektion* doch nicht von der Hand zu weisen.

Wir glauben allen diesen Verhältnissen gerecht zu werden, indem wir folgende Einteilung aufstellen:

a) Krankheitserreger, die an lufttrockenem Staub nicht lebensfähig sind und daher nie durch trockene Luftstäubchen verbreitet werden können (Cholera, Pest, Influenza, Gonorrhöe, Genickstarre);

b) Krankheitserreger, verstäubbar über weite Strecken durch so schwache Luftströme, wie sie regelmäßig in Wohnungen vorkommen, und die daher, einmal in der Luft schwebend, sich lange darin erhalten und leicht zu einer Infektion durch trockene Stäubchen führen können (Pyocaneus, Eiterkokken, Milzbrandsporen, Tuberkelbacillus). Auch der Tetanusbacillus dürfte nach den Verstäubungsversuchen von SCHWARZ[17] hierher gehören;

c) Krankheitserreger, die zwar gegen Austrocknung sehr resistent sind, aber nur durch stärkere Luftströme, wie sie nur ausnahmsweise in Wohnungen vorkommen, verstäubbar sind, — bei denen also eine Uebertragung durch trockenen Luftstaub zwar möglich ist, aber nur selten erfolgen wird (Typhus und noch seltener Diphtherie).

Schließlich dürfen einige Divergenzen in den Angaben der Autoren nicht verschwiegen werden; so erhielten betr. der Lebensfähigkeit des Typhusbacillus im lufttrockenen Staub Germano[12] ein negatives, Neisser[4] ein positives Resultat; umgekehrt verhalten sich die Angaben dieser beiden Autoren betr. des Pneumococcus. Selbstverständlich sind negative Resultate gegenüber unzweifelhaften positiven nicht beweisend; die Differenzen erklären sich vielleicht aus individuellen Verschiedenheiten der Kulturstämme (vgl. oben, Ficker[13]).

Die positiven Angaben, welche früher für den Meningococcus gemacht wurden, erklären sich wohl auch durch Anwendung unechter Kulturen; der echte Weichselbaumsche Meningococcus ist gegen Austrocknung äußerst empfindlich.

Nachdem nun festgestellt ist, welche pathogenen Bakterien überhaupt einer Verbreitung durch trockene Luftstäubchen fähig sind, erhebt sich die weitere Frage, unter welchen Bedingungen die betreffenden Keime in die Luft in Form geeigneter Stäubchen gelangen und wie sie sich in der Luft verhalten. Die Krankheitserreger gelangen in die Außenwelt in und mit den krankhaften Se- und Exkreten und trocknen dann mit diesen am Boden, an Kleidungsstücken und Gebrauchsgegenständen an. So lange die Eintrocknung nicht vollständig ist, können Keime in Form trockener Stäubchen selbst durch stärkste Luftströme (bis zu 60 m per Sekunde!), wie sie in der Natur gar nicht vorkommen, überhaupt nicht abgelöst werden (Nägeli[18a], Buchner[18b], Wernich[19], Hamburger[3], Flügge[1a]). Uebereinstimmend hiermit fand Honsell[20], daß Cholerabacillen aus Abortschachten nie durch Luftströme transportiert werden können. Auch nach völliger Eintrocknung lösen Ströme von 5 m Geschwindigkeit von der intakten Oberfläche noch keine Keime ab; Ablösung tritt erst ein, wenn die eingetrocknete Fläche gleichzeitig durch mechanische Einwirkung aufgelockert wird; bei manchen Kleidungsstoffen gelingt das durch Reiben und Bürsten, bei anderen (Leinwand) überhaupt nicht; von intakten Kleidungstoffen lösen selbst Luftströme von 60 m Geschwindigkeit keine Keime ab. In den Wohnungen kommt es besonders beim trockenen Kehren zu starker mechanischer Ablösung und Aufwirbelung vorher angetrockneter und oft genug infizierter Stäubchen und Fäserchen. Lose aufgelagerter feinster Staub wird hingegen schon durch Luftströme von etwa 1 m Geschwindigkeit aufgewirbelt; auch an solchem feinsten Staub können vielleicht Krankheitserreger haften, wenn sie vorher in Form feinster Tröpfchen (vgl. weiter unten) in der Luft vorhanden waren und beim Niederfallen an feinsten Stäubchen antrockneten; doch wird das im ganzen selten vorkommen, da die niederfallenden Tröpfchen meist fest ankleben und dann nur durch energische mechanische Einwirkungen (Bürsten usw.) abgelöst werden können. Aber auch bei solchem feinsten Material findet, selbst durch stärkste Luftströmungen (13 m per Sekunde) keine auch nur annähernd vollständige Ablösung der Keime statt, namentlich nicht von rauhen Flächen

(Stern[2]), — ein Beweis, wie wertlos es ist, wenn infizierte Kleider behufs Desinfektion an die „frische Luft" gehängt werden, oder wenn der Arzt nach einem Besuch bei einem ansteckenden Kranken sich dadurch keimfrei machen will, daß er eine halbe Stunde „durch die Luft geht!" (Flügge).

Einmal aufgewirbelt, kann dann der keimhaltige Staub durch Luftströme von ganz überraschend geringer Geschwindigkeit (bis hinab zu 0,2 mm) fortbewegt werden (Flügge[1a]) und verbreitet sich in völlig geschlossenem Zimmer, ohne jede künstliche Luftbewegung, bis in die entlegensten Teile desselben. Stäubchen von solcher Leichtigkeit sind nicht etwa ausnehmend selten, sondern konnten von Flügge[1] in jedem beliebigen Zimmerstaub in großer Menge nachgewiesen werden. Die Dauer des Schwebens solchen feinsten Staubes beträgt über 4 Stunden; erst nach 8 Stunden setzen sie sich in völlig ruhiger Luft sämtlich zu Boden. Für gröberen Luftstaub, wie er das Gros des gewöhnlich in Wohnungen schwebenden Luftstaubs ausmacht, hatte Stern[2] früher im völlig ruhigen, geschlossenen Zimmer eine maximale Schwebedauer von nur $1^1/_2$—3 Std. ermittelt; von aufgewirbeltem Bodenstaub fielen schon in den ersten 5 Minuten wieder gegen 90 Proz. zu Boden. Die Ventilation ist den gröberen Staubteilchen gegenüber völlig ohnmächtig, selbst bei stündlich 3maliger Erneuerung der Zimmerluft, was das in praxi erreichbare Maximum darstellt (bei intensiverer Ventilation macht sich bereits die Zugempfindung in lästiger Weise geltend); aber erst bei stündlich 7maliger Erneuerung der Luft tritt eine deutliche Wirkung ein. Größer, aber auch keineswegs vollständig, ist die Wirkung der Ventilation gegenüber den oben genannten feinsten Stäubchen. Jedenfalls ist der reinigende, desinfektorische Effekt der Ventilation, auf den in gewissen Kreisen so viel Wert gelegt wird, in praxi nur gering anzuschlagen und bleibt stets unsicher, — besonders wenn man bedenkt, daß man in Krankenzimmern z. B. es nicht mit einer einmaligen, sondern meist mit einer langdauernden kontinuierlichen Produktion staubförmigen infektiösen Materials zu tun hat.

Inwieweit bei den einzelnen Infektionskrankheiten, insbesondere bei der Tuberkulose, die Luftinfektion durch trockene Stäubchen faktisch vorkommt, und welche Rolle dieser Uebertragungsmodus gegenüber anderen Verbreitungsarten (speziell der Tröpfcheninfektion) bildet, ist unter Paragraph III zu betrachten.

II. **Tröpfcheninfektion.** Von Flüssigkeitsoberflächen werden Keime weder durch Verdunstung noch durch darüber streichende schwächere Luftströme (bis zu 4 m Geschwindigkeit) abgelöst (Flügge[1a]), ein Ergebnis, welches die früheren Angaben von Nägeli[18], Buchner[18] und Wernich[19] bestätigt, dagegen die Soykas[21] widerlegt. Nur wenn Wellenbildung und Verspritzung der Flüssigkeit eintritt, oder wenn Luftbläschen durch die Flüssigkeit hindurchtreten, oder wenn durch Gärung Schaumbildung auf der Oberfläche stattfindet und die Blasen unter Verstreuung feinster Tröpfchen platzen, — nur dann tritt Ablösung der Keime ein. Sowohl bei ebenen Flüssigkeitsoberflächen, als auch bei unebenen durchtränkten Flächen (Sand- und Kiesboden, Kleiderstoffe, auf deren Oberfläche kleine Flüssigkeitsansammlungen vorhanden sind) beginnt die Ablösung bei Luftströmen von über 4 m Geschwindigkeit pro

Sekunde (bei einem Einfallswinkel von 45°). In der freien Natur wird diese Keimablösung also sehr häufig vorkommen; aber auch in Wohnräumen kommt es bei jeder gröberen Hantierung mit Flüssigkeiten (Umgießen, Auftreffen eines Wasserstrahls, Scheuern der Zimmer, Hantieren mit nasser Wäsche) zu massenhafter Bildung feinster keimhaltiger Tröpfchen. Ganz besonders wichtig ist es aber, daß schon beim gewöhnlichen lauten Sprechen (und um so mehr beim Husten und Niesen) aus der keimhaltigen menschlichen Mundflüssigkeit gleichfalls zahlreiche keimhaltige Tröpfchen in die Luft übergehen (Flügge[1a], Laschtschenko[5]); besonders leicht läßt sich das nachweisen, wenn die Versuchsperson Prodigiosus-Aufschwemmung in den Mund nimmt, wo dann die versprühten Keime auf Agarplatten allenthalben im Versuchzimmer, bis aufwärts unter die Zimmerdecke und bis auf eine horizontale Entfernung von 9 m vor der hustenden Person nachgewiesen werden konnten. Die Versuche wurden von v. Esmarch[22], Hübner[23], v. Weissmayr[24] mit gleichem Resultate wiederholt; besonders bemerkenswert ist, daß v. Weissmayr[24] und Koeniger[25] auch seitlich und selbst 2 m hinter der Versuchsperson zahlreiche versprühte Keime nachweisen konnten. Die näheren Bedingungen der Tröpfchenbildung beim Sprechen usw. wurden von Koeniger studiert, teils nach der soeben beschriebenen bakteriologischen Methode, teils auf chemischem Wege, durch „Besprechen" von Glasplatten mit einem Ueberzug von Phenolphthaleïn, nach Gurgelung mit schwacher Sodalösung. Es zeigte sich, in Bestätigung früherer Angaben von Gunning[26], Celli & Guarneri[27], Charrin & Karth[28], Lipari & Crisafulli[28], Cadéac & Malet[29], Straus[30], Grancher & de Gennes[31], F. Müller[32]*), daß die Exspirationsluft stets steril ist; auch bei der Bildung von Vokalen werden keine Tröpfchen versprüht, dagegen besonders stark bei der Bildung solcher Konsonanten, die durch Sprengung eines Verschlusses der Atmungsluft entstehen (k, t, p, f). Die Art und Schärfe der Aussprache hat daher viel mehr Bedeutung, als das lautere oder leisere Sprechen; Flüstersprache kann zahlreiche Tröpfchen liefern. Individuelle Differenzen und solche zwischen verschiedenen Sprachen und Dialekten sind hiernach begreiflich. — Die ubiquitäre Verbreitung der so gebildeten Tröpfchen in allen Teilen des Zimmers erklärt sich leicht, wenn man bedenkt, daß schon Luftströme von nur 0,1 mm Geschwindigkeit zu ihrem Transport ausreichen (Flügge[1a]) und daß sie sich 5—6 Stunden in der Luft schwebend zu erhalten vermögen; analoge Resultate haben Kirstein[34] und Hutchinson[35] erhalten. Letzterer Autor konstatierte insbesondere die enorme Flugfähigkeit der Tröpfchen (bis 600 m nachgewiesen!), sowie ihr Eindringen an die entlegensten Orte und durch die feinsten Spalten (z. B. einer gewöhnlichen geschlossenen Tür). Dagegen fand, im Gegensatz zu diesen durch Spray künstlich hergestellten Tröpfchen, Koeniger[25] für die beim Sprechen usw. verspritzten Tröpfchen nur eine Schwebedauer von höchstens 1 Stunde; bei Verstäubung mucinhaltiger Flüssigkeiten (Speichel) werden offenbar nur schwierig oder gar nicht so leichte Partikelchen gebildet, wie bei Versprühung wässeriger Bakterienaufschwemmungen; auch einige Versuche Laschtschenkos[5] (l. c.

*) Die einzige positive Angabe von Sicard[33], wonach Typhusbacillen regelmäßig in der Exspirationsluft von Typhuskranken vorkommen, beruht wohl auf fehlerhaften Versuchen; vgl. Kritik in Baumgartens Jahresber., **1892**, 235.

p. 132 f.) sprechen in diesem Sinne: Künstliche Verspritzung unverdünnten pneumonischen Sputums gelang bisweilen überhaupt nicht; andere Male waren die entstandenen Tröpfchen noch durch Luftströme von 8—10 mm nicht transportierbar. Für die Schwebedauer der Tröpfchen spielen außerdem der Wassergehalt der Luft und die Größe des betr. Bakteriums (KOENIGER[25], BUCHNER, MEGELE & RAPP[36]) eine Rolle. Gegen den Einwand WISSEMANNS[37], daß so zarte Tröpfchen und Bläschen rasch verdunsten müssen und dann die eingeschlossenen Keime zu Boden fallen, bemerkt FLÜGGE[1] mit Recht, daß selbst nach der Verdunstung der Bacillus von einem Mantel aus verdichtetem Wasserdampf umhüllt bleibt, der wie ein Fallschirm wirkt und ihn solchergestalt lange schwebend erhält. Pneumokokkenhaltige Tröpfchen setzten sich nach WOOD[68] in ruhiger Luft mit einer Fallgeschwindigkeit von etwa 40 cm pro Stunde ab; Licht und Wärme beschleunigen das Absterben der schwebenden Keime (WOOD[68], STÖLTING[69]). Von ganz besonderer praktischer Wichtigkeit sind die unter FLÜGGES[1a] Leitung von LASCHTSCHENKO[5], HEYMANN[6] und ZIESCHÉ[62] angestellten Versuche über die Ausstreuung tuberkelbacillenhaltiger Tröpfchen durch hustende Phthisiker, wobei die Versuchsbedingungen genau den natürlichen Verhältnissen entsprachen und insbesondere jede Mitwirkung feinster Stäubchen ausgeschaltet war. Er ergab sich, daß bei wiederholter Untersuchung bis zu 75 Proz. der untersuchten Phthisiker beim (durchaus ungezwungenen) Husten tuberkelbacillenhaltige feinste Tröpfchen in die Luft versprühen und daß diese imstande sind, auf größere Entfernungen in den Inspirationsstrom von Meerschweinchen zu gelangen, von diesen Tieren eingeatmet zu werden und bei denselben typische Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen hervorzurufen. Der Mensch wird, infolge seines unvergleichlich mächtigeren Inspirationsstromes, noch viel mehr einer solchen Tröpfeninfektion ausgesetzt sein, teils weil durch die stärkere Aspiration die TB. viel leichter in seinen Inspirationsstrom gelangen, teils weil das Quantum der eingeatmeten Luft beim Menschen über 100mal größer ist als beim Meerschweinchen, und die Infektionschancen natürlich im gleichen Verhältnis steigen. Die Ausstreuung tuberkelbacillenhaltiger Tröpfchen durch Phthisiker ist seitdem von B. FRÄNKEL[38], ENGELMANN[39], WEISSMAYR[24] (besonders beim Ausspucken) und MÖLLER[40] bestätigt worden; letzterer Autor konnte auch die Infektion angehusteter Meerschweinchen bestätigen. Es sind keineswegs die schwer erkrankten bettlägerigen Patienten (die nur schwach und unter Schmerzen husten), durch welche eine besonders starke Ausstreuung infizierter Tröpfchen zustande kommt; vielmehr handelt es sich gerade um relativ kräftige ambulante Patienten, die ohne Mühe und reichlich husten; individuelle Differenzen, verschiedener Bacillengehalt des Sputums bei verschiedenen Personen und zu verschiedenen Tageszeiten spielen gleichfalls eine Rolle; manche Phthisiker kommen für die Tröpfcheninfektion überhaupt nicht in Betracht, während manche andere allerdings „zeitweise einen förmlichen Spraynebel infektiöser Partikel rings um sich verbreiten“ (HEYMANN[6b], S. 36). Die Exspirationsluft des Phthisikers ist bei ruhiger Atmung keimfrei (vgl. auch oben S. 230); doch findet schon bei Vorhandensein von Rasselgeräuschen, wenn auch in geringer Menge, Bildung tuberkelbacillenhaltiger Tröpfchen statt (KOELZER[67]). Glücklicherweise sind die von

Phthisikern ausgeschiedenen Partikeln unvergleichlich viel größer und schwerer als die durch künstlichen Spray erzeugten feinsten Tröpfchen, und ist daher auch ihre Flugfähigkeit eine nur begrenzte. Die kleinsten solcher von Phthisikern ausgehusteten Tröpfchen haben noch immer einen Durchmesser von 30 Mikromill.; nie konnte Heymann[6] solche beobachten, die nur aus einem einzigen Bacillus mit Schleimmantel oder lediglich aus einer Zelle bestanden hätten; es handelt sich vielmehr immer um ein Konglomerat mehrerer Zellen mit ziemlich regelmäßigem histologischen Bau; Engelmann[39] fand einmal sogar eine ganze Lungenalveole mit 8 TB. Die räumliche Verteilung und die Dauer des Schwebens der ausgehusteten Tröpfchen sind dementsprechend ziemlich beschränkt; immerhin fand Bartenstein[9] noch in einer Entfernung von $1^1/_2$ m und in einer Höhe von $1^1/_2$ m vor dem Patienten einzelne TB., mehrmals sogar ca. 30 cm hinter der Versuchsperson (wo direktes Anhusten gänzlich ausgeschlossen); letzterer Befund auch von Engelmann[39] bestätigt. Zu einer längeren Schwebedauer sind die meisten der ausgehusteten Tröpfchen nicht befähigt; jedoch konstatierte Heymann zweimal eine Schwebedauer von 30 Minuten; auch gelang es mehrmals (Heymann, Laschtschenko), in der Luft des Versuchsraums (bei Aspiration mehrerer Hundert Liter) TB. nachzuweisen. Was endlich die Resistenz der TB. nach dem Antrocknen der Tröpfchen anlangt, so beträgt dieselbe im Dunkeln bis höchstens 18 Tage, im belichteten Raum nur 3 Tage. Einmal niedergefallen, werden die TB.-haltigen Tröpfchen (weil meist mit Schleim beladen) fast stets sehr fest ankleben (wovon man sich durch Objektträgerversuche leicht überzeugen kann!); es werden daher in der Regel stärkere mechanische Einwirkungen dazu gehören, um dieses angetrocknete Material in Staubform zur Ablösung zu bringen; daß aus niedergefallenen und verdunsteten Tröpfchen direkt, ohne mechanische Einwirkung, flugfähige Stäubchen entstehen, dürfte gerade beim Tuberbacillus kaum vorkommen. — Nach allem ergibt sich, daß glücklicherweise die Gefahr der Tröpfcheninfektion räumlich und zeitlich ziemlich stark beschränkt ist; eine wirkliche Gefahr besteht nur während der Phthisiker wirklich hustet und auch da nur bis auf eine Entfernung von $1—1^1/_2$ m. Wird das Taschentuch oder die Hand während des Hustenanfalls vor den Mund gehalten, so beschränkt sich die Ausstreuung fast völlig auf etwa 80 cm Entfernung nach vorn; Personen, die sich in Armlänge entfernt halten, sind also nicht gefährdet, wenigstens nicht bei nur zeitweiligem Aufenthalt in der Nähe des Phthisikers; dazu kommt, daß wie schon erwähnt, die Ausscheidung infizierter Tröpfchen nicht kontinuierlich erfolgt; bei einmaliger Untersuchung fand Ziesché[62] auf einer in 40—80 cm Entfernung vor dem Patienten aufgestellten Glastafel nach halbstündigem Anhusten in etwa der Hälfte der Fälle gar keine TB. und nur etwa in einem Fünftel der Fälle über 200 TB. Für dauerndes Zusammensein ist allerdings die Gefahr der Tröpfcheninfektion eine sehr große. Hierfür liefert insbesondere die treffliche epidemiologische Studie von Boeg[71] über die Verbreitung der Tuberkulose auf den Faröern Beweismaterial; in 77 Proz. der Fälle war dieser Infektionsmodus als der wahrscheinlichste anzusehen. — Von anderen Infektionskrankheiten ist nur noch die Lepra auf diesen Infektionsmodus geprüft worden; Schäffer[41] fand, mittelst Objektträgerversuchen, daß Lepröse mit Schleimhautaffektionen der oberen

Respirationswege (die nicht einmal hochgradig zu sein brauchen!), Tausende von Bacillen beim Sprechen, Husten usw. auf weite Entfernungen verschleudern; allerdings erscheint es fraglich, ob diese Bacillen noch infektionstüchtig sind.

III. **Vergleich der Bedeutung der Stäubchen- und Tröpfcheninfektion für verschiedene Infektionsmethoden.** Es ist ohne weiteres klar, daß die Tröpfcheninfektion eine viel universellere Bedeutung hat, indem in dieser Form alle Keime, selbst die zartesten und gegen Austrocknung empfindlichsten, die in Form von trockenen Stäubchen überhaupt nicht bestehen können, übertragbar sind. Die Möglichkeit der Tröpfcheninfektion scheidet nur für solche Krankheiten aus, bei denen das Virus überhaupt nicht in geeigneter Form ausgeschieden wird (Gonorrhöe, Recurrens); selbstverständlich kommt eine Uebertragung durch Luftstäubchen hierfür noch viel weniger in Betracht. Dagegen kann bei einer Reihe von Krankheiten Infektion durch Tröpfchen erfolgen, wo solche durch Stäubchen gänzlich ausgeschlossen; so bei Influenza, Genickstarre und insbesondere bei Pestpneumonie, wo dieser Uebertragungsmodus geradezu die dominierende Rolle spielt; auch bei Cholera ist Tröpfcheninfektion denkbar, z. B. beim Hantieren mit infizierter Wäsche, in der Nähe von Mühlrädern in einem infizierten Flusse usw.; doch wird unter solchen Umständen jedenfalls die Kontaktinfektion ungleich höhere Chancen haben. Auch für den Abdominaltyphus wäre Tröpfcheninfektion möglich durch Verspritzen infizierter Tröpfchen auf Spülklosetts, Pissoirs, in Brausebädern etc. (Berghaus[70]). Bei Diphtherie kommt Tröpfcheninfektion zweifellos vor (wenn auch hier jedenfalls direkter und indirekter Kontakt die größte Rolle spielen), während eine Uebertragung durch trockenen Staub, wenn überhaupt, so doch nur unter exzeptionellen Verhältnissen stattfinden wird. Für das Zustandekommen von Wundinfektionen im Operationssaal (wie sie trotz aller gegen Kontakt gerichteten anti- und aseptischen Maßnahmen doch noch manchmal vorkommen) dürfte gleichfalls die Tröpfcheninfektion eine wichtigere Rolle spielen als die Uebertragung durch infizierten Luftstaub (Flügge); es ist ja richtig, daß in der Luft von Krankenzimmern und Operationsräumen schon wiederholt Eitererreger nachgewiesen sind (vgl. unten); doch wird, besonders in sorgfältig gehaltenen Anstalten, wo man jede Staubentwicklung peinlich vermeidet, der Uebergang angetrockneten Eiters in flugfähiges Material nicht leicht vorkommen; desto mehr sind die vom Operateur und den Umstehenden beim Sprechen usw. versprühten Tröpfchen zu fürchten, die oft genug Eitererreger enthalten werden, entsprechend den zahlreichen Befunden dieser Mikroben in der Mundhöhle gesunder Personen! Was die Lungentuberkulose anlangt, so wird man sich, nach sorgfältiger Abwägung aller Umstände, dahin entscheiden müssen, mit Flügge der Tröpfcheninfektion die bei weitem wichtigere Rolle zuzuschreiben. Dies aus zwei Gründen: Flugfähige tuberkelbacillenhaltige Stäubchen werden viel schwieriger gebildet und dringen viel weniger leicht in die tieferen Atmungswege ein, als infizierte Tröpfchen. Es geschieht nämlich gar nicht so leicht, daß aus angetrocknetem, wegen seiner Klebrigkeit sehr fest haftendem Sputum flugfähige trockene Stäubchen abgelöst werden; nach Sticher[7] gehört dazu, bei den im Inneren von Wohnungen einzig in Betracht

kommenden schwachen Luftströmen, vollständige Antrocknung des Sputums und dann noch das Eingreifen sehr brüsker mechanischer Momente; was speziell die früher als besonders gefährliche Quelle infizierter Stäubchen angeschuldigten Taschentücher betrifft, so hat Beninde[8] nachgewiesen, daß Ablösung infizierter Stäubchen und Fäserchen durch schwache Luftströme nur dann zustande kommt, wenn ein noch sehr wenig benutztes Taschentuch 1—2 Tage nachher unbenutzt in der Tasche getragen und nachträglich energisch gezerrt und gerieben wird (Bedingungen, wie sie im praktischen Leben nur selten vorkommen). Dem entsprechend ist auch die Häufigkeit flugfähiger trockener Stäubchen in Phthisikerräumen keineswegs so erheblich (Heymann[6a], Möller[40]), wie man nach den ursprünglichen Untersuchungen Cornets anzunehmen geneigt war (vgl. unter Kap.: „Wohnung"). Dazu kommt (vgl. oben S. 179), daß trockener Staub viel schwieriger, nur etwa zu 4 Proz., in die tieferen Luftwege eindringt, als die bis zu 33 Proz. eindringenden Tröpfchen. In Uebereinstimmung mit diesen Schwierigkeiten steht die Tatsache, daß künstliche Infektionsversuche mit Inhalation bei Meerschweinchen zwar regelmäßig mit feuchtem, fein versprühtem Material gelangen, während die Bemühungen, dasselbe Resultat mit trockenem Staub zu erzielen, bis zu den erst in den letzten Jahren gelungenen Versuchen von Cornet[42], Sticher[7], Kuss[72], Noir & Camus[73], Svensson[74] erfolglos geblieben. — Betreffs dieser positiven Versuche muß jedoch bemerkt werden, daß dieselben zum Teil unter ganz unnatürlichen Bedingungen angestellt wurden (z. B. wie bei Svensson mit infizierten Rußpartikeln) oder doch mittelst ganz gewaltsamer und massenhafter Staubentwicklung (Cornet, Kuss), wie sie in der Praxis nur beim Teppichklopfen und während der trockenen Zimmerreinigung vorkommt; für solche Verhältnisse ist allerdings die Infektion durch trockenen Staub zuzugeben.

Von Krankheiten, bei denen die Uebertragung sowohl durch trockene Stäubchen als auch durch Tröpfcheninfektion stattfindet, sind zunächst die akuten Exantheme (Masern, Scharlach) zu nennen; hierbei kann besonders im Beginn der Krankheit durch die katarrhalischen Sekrete der oberen Respirationswege Ausstreuung infizierter Tröpfchen erfolgen; außerdem findet aber, auch während der ganzen Dauer der Rekonvaleszenz, Bildung trockenen flugfähigen Materials durch Abstoßen der Epidermisschüppchen statt, in denen sich überdies die Erreger sehr lange (bei Scharlach wahrscheinlich jahrelang) lebensfähig erhalten. Lungenmilzbrand kann entweder durch Verstäubung trockener Milzbrandsporen (Hadernkrankheit), oder (ähnlich wie Lungenpest) durch direkte Tröpfcheninfektion von einem Kranken zum andern entstehen.

Einen der am häufigsten gegen die Tröpfcheninfektion vorgebrachten Einwände, nämlich daß es doch auffallend sei, warum Kehlkopfspezialisten (die doch besonders exponiert gegenüber diesem Infektionsmodus sein sollten) keineswegs besonders häufig an Tuberkulose erkrankten (Saugman[375]), hat Flügge[31f.] entkräftet; nach seinen Versuchen sind auf einem aus Objektträgern zusammengesetzten und vor dem Gesicht des Arztes angebrachten Glasschirm nur sehr selten Tuberkelbacillen zu finden (während sonst auf demselben Schirm in etwa 40—80 cm Entfernung vom tröpfchenausstreuenden Phthisiker binnen $1/2$ Stunde Hunderte bis 20000 Tuberkelbacillen nachweisbar sein können). Dieser Unterschied erklärt sich im wesent-

lichen dadurch, daß beim Kehlkopfspiegeln die Glottis des Patienten offen steht und daher der intratracheale Druck für eine wirksame Tröpfchenausstreuung nicht genügt, ganz abgesehen davon, daß der laryngoskopierende Arzt den Hustenanfall kommen sieht und sich unwillkürlich zur Seite wendet.

In einer einzigen Beziehung ist allerdings die Stäubcheninfektion der Uebertragung durch Verspritzung feuchter Elemente bei allen Krankheiten überlegen, bei denen überhaupt beide Infektionsmodi konkurrieren können, nämlich in bezug auf die Zeitdauer, während der, vom Augenblick der Entstehung des infektiösen Materials gerechnet, noch eine neue Ansteckung zu fürchten ist. Die Tröpfcheninfektion ist zeitlich außerordentlich beschränkt; im höchsten Falle, selbst wenn wir die künstlichen Sprayversuche direkt auf die Praxis übertragen wollen, wie dies bei Influenza der Kleinheit des Erregers wegen wahrscheinlich angängig, existieren infektiöse Tröpfchen in der Luft bis 5 Stunden, nachdem der Kranke den betreffenden Raum verlassen; bei Tuberkulose gar nur etwa 30 Minuten; später ist, falls nicht durch erneute Anwesenheit des Kranken frisches Infektionsmaterial produziert wurde, die Luft als dauernd frei von infektiösen Tröpfchen anzusehen. Ganz anders bei Bildung infizierten flugfähigen Staubes; hier ist längere Zeit (bei Tuberkulose wahrscheinlich wochenlang), nachdem der Kranke die Wohnung verlassen hat, immer noch mit der Anwesenheit infektiösen Materials zu rechnen; das erste Mal gehören zwar zur Ablösung flugfähiger Stäubchen energische mechanische Einwirkungen (wie sie aber auch häufig vorkommen, als Teppichklopfen, Kleiderbürsten, Fegen, Rütteln von Eisenbahnwagen, Staubaufwirbelung in Fabriken usw.); jedoch einmal gebildet, sind dann später diese flugfähigen Stäubchen viel leichter und schon durch schwächere Luftströme mobil zu machen, da sie beim Niederfallen nicht mehr fest ankleben, sondern nur lose sich auflagern. Um ein ganz konkretes Beispiel zu nennen, so ist der neue Mieter einer vorher von Phthisikern innegehabten Wohnung, in der sich einmal flugfähige infizierte Stäubchen gebildet haben, noch wochenlang nach seinem Einzug von der Infektionsgefahr bedroht, obwohl er gar nicht in die Nähe eines Kranken gekommen zu sein braucht; eine ernste Mahnung zur Wichtigkeit der Wohnungsdesinfektion!

Wir können die vergleichende Bedeutung beider Infektionsmodi am einfachsten dahin präzisieren, daß die Tröpfcheninfektion die weitaus häufigere Uebertragungsart darstellt, ja bei einer Reihe von Krankheiten ganz ausschließlich in Betracht kommt, — während die Infektion durch trockene Stäubchen an Häufigkeit des Vorkommens zwar meist sehr zurücktritt, dafür aber die Ansteckungsgefahr, auch in Abwesenheit des Kranken, längere Zeit hindurch unterhält.

IV. **Bedeutung der Luftinfektion in geschlossenen Räumen und im Freien.** Nach allem Vorhergegangenen ist zu erwarten, daß die Luftinfektion in geschlossenen Räumen (Wohnungen, Eisenbahnwagen, Fabrikräumen usw.) oft eine bedeutsame Rolle spielt. Dem entspricht es auch, daß tatsächlich durch die bakteriologische Luftuntersuchung in der Luft geschlossener Räume schon häufig pathogene Keime direkt nachgewiesen werden konnten. Ueber Befunde von Staphylococcus pyogenes berichten Ullmann [43], Cleves-Symmes [44], Beck [45], Parascondolo [46], Sanfelice [47], Pereira [48], Ruini [49], Haegler [50]; die meisten Untersuchungen beziehen sich auf Kranken- und Operationsräume; die Häufig-

keit der positiven Befunde ist sehr verschieden je nach der Stärke der Staubaufwirbelung, der Nähe der Infektionsquelle usw.; öfters sind auch ganz negative Befunde erhoben, so z. B. von Beck[45] stets in der Luft anatomischer Seziersäle. Einige dieser Fälle, in denen der Tierversuch nicht herangezogen und die Diagnose lediglich auf Grund der morphologischen und kulturellen Verhältnisse ausgesprochen wurde, sind nicht streng beweisend; es kann sich hierbei um ähnliche saprophytische Organismen gehandelt haben. Ruini[49] fand einmal einen in seiner Virulenz abgeschwächten Staphylococcus. — Streptokokken sind von Emmerich[51], v. Eiselsberg[52], Chatin[53], Ucke[54], Haegler[50] gefunden. Ferner gelang je einmal der Nachweis von Tuberkelbacillen in der Luft eines Phthisikerzimmers (Rembold[55]) — des Bacillus der Schweineseuche in der Luft eines bakteriologischen Laboratoriums, zu einer Zeit, in der daselbst gerade viel über diesen Bacillus gearbeitet wurde (Beck[45]), — des Bac. pyogen. foetidus in einem Kinderasyl (Concornotti[55]), — des Diplococc. pneumoniae Fränkel im Hofe des hygienischen Institutes von Cagliari (Concornotti[55]). Auch Bact. coli ist von mehreren Untersuchern gefunden worden. — Vergleiche auch weiter unten die bakteriologischen Befunde in Wohnungsstaub; doch dürfen diese Befunde nicht ohne weiteres auf Luftinfektion bezogen werden, da die Keime in den Staub ebenso gut durch Kontakt gelangt sein können (Heymann[6]). — Wichtig ist die Tatsache (Friedrich[56], Nöggerath[56a]), daß die aus der Luft auf Nährsubtrat aufgefangenen Keime erst nach 7—8 Stunden Vermehrung zeigen (infolge der durch das Trocknen bewirkten Schwächung ihrer Lebenskraft); die Luftinfektion von Wunden durch trockene Stäubchen ist also nicht sehr zu fürchten, indem unterdessen schon längst reaktive Prozesse im Gewebe eingetreten sind, welche die Keime nicht aufkommen lassen. —

Im Freien wird das Vorkommen einer Luftinfektion etwas außerordentlich Seltenes, ein „hygienisches Kuriosum“ (Flügge) und jedenfalls für die Praxis ganz bedeutungslos sein. Erstens ist die Verdünnung des infektiösen Materials in der freien Luft, wo stets eine energische Durchmischung und rapider Transport durch Winde stattfindet, eine ganz ungeheure. Zweitens werden die in die freie Luft gelangten pathogenen Keime sehr bald wieder aus derselben verschwinden, teils, indem sie an Häusern, Bäumen u. dgl. haften bleiben, teils, indem sie durch die bakteriziden Einwirkungen des Lichtes und des Wechsels von Trockenheit und Feuchtigkeit in kürzester Frist zugrunde gehen. Endlich, selbst wenn infektiöse Partikelchen in die unmittelbare Nähe eines Menschen gelangen, so werden sie trotzdem nur in den seltensten Fällen eingeatmet werden können, weil der Inspirationsstrom, selbst unmittelbar vor Nase und Mund, viel zu schwach ist, um die durch den Wind meist mit viel größerer Geschwindigkeit fortgeführten Stäubchen zu aspirieren (in solchen Fällen können sich dann aber die Keime vielleicht auf den Kleidern ablagern und später Kontaktinfektion erzeugen). Man hat sich eben früher ganz übertriebene Vorstellungen von dem Keimgehalt der Luft gemacht und dachte sich dieselbe von Bakterien (etwa in gleichem Maße wie von Sonnenstäubchen) „breiartig“ erfüllt. Direkte Versuche ergaben jedoch, daß die Luft im Freien selbst in den dem Boden benachbarten Schichten, von wo doch in Staubform stets zahlreiche Keime aufgewirbelt werden können, nur etwa 100—500 saprophytische Keime pro Kubikmeter enthält; ein direkter Befund der pathogenen Keime in der freien Luft ist bisher nur einmal, von Gordon[76], in den zen-

tralen Teilen Londons betr. des (in jeder Mundflüssigkeit in ungeheuren Mengen vorkommenden) Streptococcus brevis (Lingelsheim) erhoben. — Allerdings treffen alle diese günstigen Verhältnisse nur dann zu, wenn es sich wirklich um „freie" Luft handelt; enge Höfe und Gassen, in denen vielleicht massenhafte Produktion von keimhaltigem Staub erfolgt und wo sich die Keime lange Zeit, ungestört von Wind und Sonne, halten können, sind nach Analogie geschlossener Räume zu betrachten, und wäre z. B. eine Pockeninfektion unter solchen Verhältnissen für sehr wohl möglich zu halten. — Von Ansteckung im Freien sind nur sehr wenige glaubwürdige Angaben vorhanden; am ehesten könnte eine solche vielleicht noch bei Typhus vorkommen, wenn Typhusbacillen massenhaft (mit Dejekten, Harn) in die oberflächlichen Bodenschichten gelangt sind und von da aufgewirbelt und durch Wind fortgeführt werden; zuverlässige Angaben bei Pfuhl [57], Mewius [58] und Froidboise [59]; auch erklären sich so vielleicht die mehrfach bei Aufgrabungen infizierten Bodens, in der Umgebung (wo Kontakt auszuschließen war) vorgekommenen gehäuften Typhusfälle. Besonders schwierig wird es in allen solchen Fällen sein, die Uebertragung durch Insekten auszuschließen. Auch beim Maltafieber erscheint die Möglichkeit einer Luftinfektion in den Straßen Maltas, wo die infizierten Abgänge Tausender von der Ansteckung befallener Ziegen allenthalben verstreut sind, gegeben; hierfür spricht auch die epidemiologische Erfahrung, insbesondere betr. der Zunahme der Infektionen in der regenlosen Zeit (Commisson for the investigation of Mediterranean Fever [77]). — Wenn man früher der Uebertragung durch die atmosphärische Luft für die verschiedensten Epidemien eine so außerordentliche Bedeutung beigemessen hat, so erklärt sich das einerseits wohl durch die noch immer bestehende Nachwirkung der in vorbakterieller Zeit herrschenden Ideen, die das Wesen der Krankheitserreger in Miasmen, giftigen Dünsten usw. zu erblicken glaubten; andererseits aber mag auch die rasche Ausbreitung mancher Seuchen, insbesondere das geradezu pandemische Auftreten der Influenza, der Vorstellung Raum gegeben haben, die Ausbreitung des Infektionsstoffes sei durch den Wind erfolgt. Abgesehen davon, daß diese Anschauungen mit der Kenntnis der biologischen Eigenschaften der Erreger unvereinbar sind, zeigt auch die vorurteilslose epidemiologische Beobachtung, daß wir nie zu einer Annahme einer massenhaften Ausstreuung des Virus durch die Luft genötigt sind, daß vielmehr die Verhältnisse des menschlichen Verkehrs den Verlauf der Epidemien vollständig zu erklären imstande sind (vgl. gerade betr. Influenza den trefflichen Bericht von Schmid über die Schweizer Epidemie i. J. 1889—1894. — Bern 1895).

Literatur.

[1] Flügge, a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 179, **1897**; b) ebd., Bd. 30, 107, **1899**; c) ebd., Bd. 38, 1, **1901**; d) Deutsche med. Wochenschr., **1897**, 758; e) ebd., **1904**, No. 5; f) Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38, 48, **1906**; g) Zusammenfassung: „Die Verbreitungsweise und Bekämpfung der Tub. auf Grund exper. Unters. im Kgl. hyg. Inst. d. Univ. Breslau 1897—1908, Leipzig (Veit) **1908**. — [2] Stern, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7. — [3] Hamburger, Inaug.-Diss., Breslau **1892**. — [4] M. Neisser, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, **1898**. — [5] Laschtschenko, ebd., Bd. 30, 125, **1899**. — [6] B. Heymann, a) ebd., Bd. 30, 139, **1899**; b) ebd., Bd. 38, 21, **1901**; c) ebd., Bd. 60, Nr. 3. — [7] Sticher, ebd., Bd. 30, 163, **1899**. — [8] Beninde, ebd., Bd. 30, 193. — [9] Bartenstein, Inaug.-Diss., Berlin **1900**. — [10] Buchner, Arch. f. Hyg., Bd. 8. — [11] Walther, ref. Baumgartens Jahresber., **1889**, 278f.; vgl. Fußnote von Johne ebd. — [12] Germano, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 403; Bd. 25, 439; Bd. 26, 86 u. 273, **1897**. — [13] Ficker, a) ebd., Bd. 29, 1, **1898**; b) ebd., Bd. 59, 367, **1908**. — [14] Uffel-

mann, Berl. klin. Wochenschr., 1893, 617. — [15]Hesse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 27. — [16]Williams, Bd. 15, 166. — [17]Schwarz, Arch. p. l. sc. med., T. 15, 121. — [18a]Nägeli, Die niederen Pilze, München 1877, 107. — [18b]Nägeli & Buchner, Sitzungsber. d. Bayr. Akad. d. Wiss., München, 7. Juni 1879. — [19]Wernich, Virch. Arch., Bd. 79, 1880. — [20]Honsell, Arb. a. d. path. Inst. Tübingen, Bd. 2, II, 1896. — [21]Soyka, Sitzungsber. d. Bayr. Akad. d. Wiss., 3. Mai 1879. — [22]v. Esmarch, Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., 1898. — [23]Hübner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, 1898. — [24]v. Weissmayr, Wien. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 46. — [25]Koeniger, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 1900. — [26]Gunning, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 20, 1882. — [27]Celli & Guarneri, Arch. p. l. sc. med., Bd. 7, 1883. — [28]Charrin & Karth, Rev. d. méd., 1885, Nr. 8. — [28a]Lipari & Crisafulli, Rif. med., 1889, Nr. 216/217. — [29]Cadéac & Malet, ref. Fortschr. d. Med., 1889, Nr. 8. — [30]Straus, Ann. Pasteur, 1888, 181. — [31]Grancher & de Gennes, Rev. d'hyg., T. 10, Nr. 3 1888. — [32]F. Müller, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch., Würzburg 1889. — [33]Sicard, Semaine méd., 1892, Nr. 4. — [34]Kirstein, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 1900. — [35]Hutschinson, ebd., Bd. 36, 1901. — [36]Buchner, Megele & Rapp, Arch. f. Hyg., Bd. 36, 1899. — [37]Wissemann, Deutsche med. Wochenschr., 1897, 726 u. 822. — [38]B. Fränkel, Berl. klin. Wochenschr., 1900, Nr. 2; Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen, Bd. 1, 1, 1900. — [39]Engelmann, Inaug.-Diss., Berlin 1898. — [40]Moeller, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 1899. — [41]Schäffer, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, 1898; A. Neissers stereoskop.-med. Atlas, Nr. 23, 1898. — [42]Cornet, Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 14. — [43]Ullmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 7, 104, 1890. — [44]Cleves-Symmes, ebd., Bd. 12, 664, 1892, u. Arch. f. klin. Chir., Bd. 44, 135. — [45]Beck, ref. Baumgartens Jahresber., 1891, 567 f. — [46]Parascandolo, Riforma med., 1893, Nr. 44/45. — [47]Sanfelice, Ann. Istit. Igiene Roma, Vol. 3, 399, 1893. — [48]Pereira, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, 635, 1894. — [49]Ruini, Riforma med., 1895, Nr. 266/267. — [50]Haegler, Bruns Beitr. z. klin. Chir., Bd. 9, 496. — [51]Emmerich, Tagebl. d. 59. Versamml. Deutscher Naturf. u. Aerzte, Berlin 1886, 433. — [52]v. Eiselsberg, v. Langenbecks Arch., Bd. 35, Nr. 1. — [53]Chatin, Thèse, Lyon 1893. — [54]Ucke, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, Nr. 9/10, 1897. — [56]Concornotti, ebd., Bd. 26, 492, 1899. — [56]Friedrich, Arch. f. klin. Chir., Bd. 19, Nr. 2. — [56a]Nöggerath, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 58. — [57]Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 1890. — [58]Mewius, ebd., Bd. 23, 497, 1896. — [59]Froidboise, zit. nach Germano[12], woselbst Literatur! — [60]Kirstein, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 186, 1905. — [61]F. Gotschlich, Inaug.-Diss., Breslau 1903. — [62]Ziesché, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57, 50. — [63]Findel, ebd., 104. — [64]Reichenbach, ebd., Bd. 60, Nr. 3. [65]Ballin, ebd. — [66]Oettingen, ebd. — [67]Koelzer, ebd., Bd. 44, 16, 1903. — [68]Wood, Journ. of exper. med., Vol. 7, Nr. 7, 1905. — [69]Stölting, Inaug.-Diss., Göttingen 1904. — [70]Berghaus, Arch. f. Hyg., Bd. 61, 164, 1907. — [71]Boeg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 49, 161. — [72]Kuss, C. r. Acad. sc., T. 147, 272 u. 760. — [73]Noir & Camus, ebd., T. 148, 309, 1909; Presse méd., 30. oct. 1907. — [74]Svensson, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 44, Nr. 24/25, 1909. — [75]Saugmann, Zeitschr. f. Tub. u. Heilst., Bd. 6, Nr. 2; Bd. 10, Nr. 3. — [76]Gordon, Reports of the Med. Off. Loc. Governm. Board, Vol. 32, 421, 1904. — [77]Reports of the Commission .... for the investigation of Mediterran. Fever, Vol. 1—7, London (Harrison) 1905—1907.

S. Der Boden und seine Bedeutung für die Entstehung von Infektionskrankheiten.

I. Historisches. — v. Pettenkofers „Bodentheorie". — Kritik derselben. — Auf Grund zahlreicher epidemiologischer Beobachtungen und statistischer Daten glaubte v. Pettenkofer [1] dem Boden eine nicht nur überaus bedeutsame, sondern geradezu spezifische Rolle für die Verbreitung einiger der wichtigsten Infektionskrankheiten (insbesondere Typhus und Cholera) zuschreiben zu müssen. Die Kernpunkte dieser Lehre, welche jahrzehntelang in der Medizin herrschte und erst durch die in den letzten 30 Jahren erschlossene experimentelle Erkenntnis der biologischen Eigenschaften der pathogenen Bakterien endgültig widerlegt werden konnte, lassen sich folgendermaßen kurz zusammenfassen:

Während bei gewissen Infektionskrankheiten (akute Exantheme, Pocken) der Infektionsstoff den Organismus in völlig fertigem, infektionstüchtigen Zustand verläßt und daher die Seuche sich direkt von Person zu Person fortpflanzt — gelange bei einer Reihe anderer infektiöser Krankheiten (Malaria, Typhus, Cholera) das Virus nicht in völlig fertigem Zustand nach außen, sei nicht befähigt, sogleich eine neue direkte Infektion bei einem andern Menschen hervorzurufen; es müsse vielmehr einen Reifungsprozeß in der Außenwelt, speziell im Boden durchmachen. Ein infektiöses Agens der ersteren Kategorie, welches seinen vollständigen Entwickelungszyklus innerhalb des befallenen Organismus durchmacht, wurde als Kontagium bezeichnet; ein solches der zweiten Art, dessen Entwickelungszyklus eine endogene und eine exogene Periode umfaßt, nannte man Miasma; daher auch die alte Einteilung der Infektionskrankheiten in kontagiöse und miasmatische. Dieser supponierte exogene Reifungsprozeß kann sich nun, nach v. PETTENKOFER, im Boden nur unter bestimmten Bedingungen vollziehen, nämlich nur in einem porösen (für Wasser und Luft durchlässigen), dabei mit organischen Abfallstoffen verunreinigten Boden, der durch den wechselnden Stand des Grundwassers sowie den Wechsel von Regen und regenlosen Zeiten in wechselnder Weise befeuchtet wird. Bei Austrocknung des Bodens, infolge regenloser Zeit oder Sinken des Grundwasserstandes, seien die Bedingungen sowohl für die Wucherung und Reifung der Keime im Boden (infolge des erleichterten Luftzutritts), als auch für die Uebertragung des im Boden fertig gebildeten Virus auf den Menschen (durch Grundluft, Verstäuben seitens der obersten Schichten) besonders günstige. Die ursprüngliche Auffassung v. PETTENKOFERS[1] ließ sich in die Formel zusammenfassen: x (der vom Menschen ausgeschiedene Cholerakeim, an sich nicht infektionstüchtig) + y (die örtlich-zeitliche Disposition des Bodens) = Cholera. Später trug dann v. PETTENKOFER[1] selbst auch der individuellen Disposition (z) Rechnung, und seine modifizierte Formel lautete: $x + y - z =$ Cholera.

Die Art und Weise, wie der „siechhafte Boden" beim Zustandekommen der Cholera- und Typhusepidemien seine Wirkung äußerte, ist noch in zweierlei anderer Weise gedeutet worden. Einmal stellte man sich vor, daß durch die „giftigen Ausdünstungen" des Bodens (Kanalgase, flüchtige Ptomaïne usw.!) die Widerstandfähigkeit des Organismus der spezifischen Infektion gegenüber herabgesetzt werde und so erst die Infektion zustande kommen könne. Ferner ist v. NÄGELIS[2] diblastische Theorie zu erwähnen, nach welcher der „siechhafte" Boden spezifische „Miasmapilze" produziere, die in den menschlichen Organismus gelangen und daselbst die für das Zustandekommen der Infektion durch den Cholerakeim erforderliche krankhafte Disposition schaffen. — Alle diese verschiedenen Erklärungsversuche der vermeintlichen Rolle des Bodens sind nur unwesentliche Variationen der ursprünglichen v. PETTENKOFERschen Ansicht, indem hier wie dort in der Mitwirkung des „siechhaften" Bodens ein durchaus spezifisches und unerläßliches Moment zum Zustandekommen der Seuchen erblickt wird.

Die Argumente, welche zur Begründung dieser „lokalistischen" Theorien beigebracht wurden, sind ungefähr die folgenden:

1. Sehr bedeutende örtliche Verschiedenheiten in der Ausbreitung von Cholera und Typhus, sowohl nach verschiedenen Städten, als auch am gleichen Ort nach verschiedenen Stadtvierteln. Existenz choleraimmuner Orte (Lyon). Die Bodenverhältnisse der besonders gefährdeten

resp. der immunen Orte sollen sich entsprechend der soeben dargelegten Theorie verhalten; insbesondere soll an immunen Orten der Untergrund undurchlässig sein (infolge einer oberflächlich liegenden Lehmschicht usw.).

2. Auf Schiffen (wo selbstverständlich der Bodeneinfluß völlig ausgeschlossen ist) kommen keine größeren Choleraepidemien vor.

3. In Cholera- und Typhusherden ist der Boden nachweislich stärker mit Abfallstoffen verunreinigt als in cholerafreien Orten und Häusern. — Andererseits bewirkt Assanierung des Bodens durch Schwemmkanalisation nachweislich eine Abnahme der Typhusfrequenz.

4. Die bedeutsamste Spitze der lokalistischen Anschauung war stets der Zusammenhang zwischen Typhusfrequenz und Grundwasserstand (zuerst von Buhl & v. Pettenkofer [3] für München, dann von Soyka [4] für 5 deutsche Städte nachgewiesen), und zwar in dem Sinne, daß jeder größeren Typhusepidemie ein niedriger Grundwasserstand, und umgekehrt jedem besonders hohen Grundwasserstand eine relativ typhusfreie Zeit entspricht. — Aehnlich, wenn auch minder deutlich, ist der Zusammenhang der Choleraepidemien in Indien mit Regenzeit und Grundwasserstand.

5. Als Beweis der supponierten nicht-kontagiösen Natur der Cholera wurde endlich noch auf die bekannten Selbstinfektionsversuche v. Pettenkofers und Emmerichs hingewiesen, die insofern ein negatives Ergebnis hatten, als nach Aufnahme der Kulturen in den Darmtractus keine klinisch typische Cholera entstand. — Literatur über die „Bodentheorie“ siehe bei v. Fodor, „Hygiene des Bodens“ in Th. Weyls Handbuch der Hygiene, Bd. I.

Zur Kritik dieser einzelnen Argumente ist folgendes zu sagen:

ad 1. Es ist, selbst in den positiven Fällen, die als Beispiele für die lokalistische Theorie angeführt werden, niemals mit Sicherheit bewiesen, daß die Verschiedenheit der örtlichen Disposition und eventuell die Immunität des Ortes wirklich von der Bodenbeschaffenheit herrühre, und es ist niemals mit Sicherheit ausgeschlossen, daß nicht andere Momente hierbei ursächlich mitgewirkt haben. Als solche Momente wären vor allem zu nennen: Wohlhabenheitsverhältnisse und Verschiedenheiten in Sitten und Gebräuchen; kleine Differenzen in diesen Dingen, die sich oft nur einem genauen Kenner der lokalen Verhältnisse erschließen, können sehr erhebliche Unterschiede für die Chancen der Weiterverbreitung der Infektion bedingen; hier sei nur an die von Ort zu Ort, sowie nach Volksstämmen außerordentlich verschiedene Behandlung der Nahrungsmittel und der schmutzigen Wäsche, sowie an den verschiedenen Grad der Reinlichkeit am eigenen Körper erinnert!

Auf der anderen Seite haben zahlreiche Nachprüfungen des Verhältnisses zwischen örtlicher Disposition und Bodenverhältnissen in sehr vielen Fällen ergeben, daß dasselbe sich keineswegs immer oder auch nur in der Mehrzahl der Fälle in dem Sinne Pettenkofers gestaltet; so kann in einer und derselben Stadt (z. B. nach Koch [5] in Bombay) der Untergrund der verschiedenen Stadtviertel ganz verschieden sein (kompakter Fels und Alluvialboden), und trotzdem die Verbreitung der Cholera auf beiden Bodenarten in gleicher Weise vor sich gehen. Insbesondere haben die genauen Ermittelungen während der letzten Cholera- und Typhusepidemien in Deutschland keinerlei Einfluß der Bodenbeschaffenheit auf die Cholera erkennen lassen; dagegen gelang es, die oft sehr auffallenden Differenzen in der örtlichen Verteilung auf

Verschiedenheiten des Trinkwassers, der Lebensgewohnheiten u. a. m. zurückzuführen (FLÜGGE[6], C. FRÄNKEL[7], M. KIRCHNER[8]). Vgl. über den Versuch EMMERICHS, die PETTENKOFERsche Theorie auf die Gelsenkirchener Typhusepidemie anzuwenden, die Kritik KRUSES[52]. — Endlich sei erwähnt, daß auch die sogenannten „choleraimmunen" Orte nicht immer verschont geblieben sind; so hatte Lyon 1854 eine starke Choleraepidemie.

ad 2. Auch auf Seeschiffen sind Choleraepidemien bekannt geworden (vgl. FODOR a. a. O.), und zwar solche von so langer Dauer (bis zu 65 Tagen), daß die Annahme, alle Erkrankten hätten sich am Festland infiziert, nicht mehr angängig ist; die Infektion hat sich ganz offenbar an Bord selbst verbreitet, also ganz ohne Mitwirkung des Bodens. — Daß Choleraepidemien auf Schiffen im ganzen seltener sind, erklärt sich überdies einfach durch die schnelle Beseitigung der Leichen und Abfallstoffe, die sofort dem Meere übergeben werden, sowie durch die an Bord gemeinhin herrschende größere Reinlichkeit.

ad 3. Die tatsächlich gefundene stärkere Verunreinigung des Bodens in Cholera- und Typhusherden bezieht sich stets nur auf die oberflächlichen Bodenschichten (KLINGER[53]), und hier ist es wohl ganz selbstverständlich, daß der Zusammenhang zwischen Unreinlichkeit und Infektionsverbreitung gar nicht erst durch den Umweg des Bodens bedingt zu sein braucht, sondern auf ganz direktem Wege durch Kontakt, Trinkwasser und Nahrungsmittel seine Wirksamkeit entfaltet.

In gleicher Weise zu deuten sind die unbestreitbar großen Erfolge, die durch Assanierung der Städte, insbesondere durch zweckmäßige Entfernung der Abfallstoffe (Schwemmkanalisation), in der Verhütung und Bekämpfung von Cholera- und Typhusepidemien erreicht worden sind. Es bleibt v. PETTENKOFERS großes Verdienst, auf die praktisch-hygienische Wichtigkeit dieser Assanierungsarbeiten mit Nachdruck (wenn auch von irrigen theoretischen Voraussetzungen ausgehend) hingewiesen zu haben. Doch ist die Wirkung der Assanierung nicht in dem Sinne erklärbar, wie es v. PETTENKOFER wollte, durch Reinigung eines ursprünglich siechhaften Bodens; dazu bemerkt v. FODOR mit Recht, daß die günstige Wirkung dieser Anlagen (die sich insbesondere in einer auffallenden Verminderung der Typhusfrequenz zeigt) viel zu rasch und auch in solchen Städten eingetreten ist, wo für die Bodenreinigung als solche nichts getan wurde, — während ein verunreinigter Boden, selbst nach zweckmäßiger Assanierung, sich nur sehr langsam, nach Jahrzehnten, reinigt. Die günstige Wirkung der Schwemmkanalisation ist vielmehr in der Weise zu denken, daß alle Arten von Abfallstoffen, in Straße und Haus, rapid beseitigt werden können und das Publikum so zu größerer Reinlichkeit erzogen und gewöhnt wird; auch ist eine Schwemmkanalisation ohne zweckentsprechende Wasserversorgung nicht denkbar und läßt so dem betr. Gemeinwesen auch indirekt noch die weitere Wohltat eines hygienisch einwandfreien Trinkwassers zu gute kommen.

ad 4. Der Zusammenhang zwischen Typhusfrequenz und Grundwasserstand in München und einigen anderen Städten ist allerdings recht auffallend; möglicherweise kann durch Austrocknung der Bodenoberfläche ein Verstäuben der daselbst befindlichen Typhusbacillen und ihre Fortführung durch die Luft begünstigt werden. Wie dem auch immer sei, so erstreckt sich doch der statistisch nachweisbare Einfluß der Grundwasserschwankungen in den angeführten positiven Beispielen keineswegs auf die ganze Höhe der Kurve der Typhusfrequenz, ja nicht einmal auf

den größeren Teil derselben (Flügge); es bleibt vielmehr auch bei höchstem Grundwasserstand stets ein sehr erheblicher Stamm von Typhusfällen bestehen; wenn also überhaupt ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Bodenverhältnissen und Typhusverbreitung beseht, so betrifft er nur einen Teil der Fälle (etwa 10—20 Proz.) und ist also keineswegs unerläßlich und spezifisch, wie es von Pettenkofer gefordert wurde. — Dazu kommt, daß auch hier widersprechende statistische Daten vorhanden sind; so ist nach v. Fodor[10] für Budapest ein dem in München beobachteten gerade entgegengesetztes Verhältnis von Grundwasserstand und Typhusfrequenz zu verzeichnen; analoge Angaben für Wien von Krügkula[11], für Chemnitz von Flinzer[12]. In anderen Städten wurde jeglicher Zusammenhang vermißt, so in Basel; endlich hat der in München selbst früher beobachtete Zusammenhang seit 1881 aufgehört (v. Fodor), desgleichen in Berlin seit 1889 (Fränkel & Piefke[13]).

Bei der Cholera gar ist der statistische Zusammenhang zwischen Morbidität und Grundwasserständen bezw. Regenfällen nur in den allgemeinsten Zügen so, wie es der Pettenkoferschen Theorie entsprechen würde (Koch-Gaffkys Cholerabericht), wobei sich im einzelnen viele unvereinbare Abweichungen zeigen. Auch ist die Abnahme der Cholera mit der Regenzeit viel einfacher dadurch zu erklären, daß durch den Regen eine energische Reinigung der Straßen und Flußufer usw. zustande kommt, während in der trockenen Jahreszeit der Infektionsstoff sich leicht ansammelt und besonders in stagnierendem Wasser (Tanks) in relativ konzentrierter Form vorhanden ist.

ad 5. Ueber die negativen Erfolge einiger Selbstinfektionsversuche mit Cholerakulturen ist kein Wort mehr zu verlieren, seit auch mehrfache positive Fälle, sogar solche mit tödlichem Ausgang, bekannt geworden und seitdem wir wissen, wie verschieden die individuelle Disposition bei verschiedenen Menschen ist. — Auch ist durch zahlreiche epidemiologische Erfahrungen gerade aus der letzten Choleraepidemie, bewiesen, daß die Infektion sehr häufig durch direkten oder indirekten Kontakt von Person zu Person übertragen wird, — daß also die ganze Annahme eines „exogenen Reifungsprozesses" unnötig ist.

So weit die Kritik der von der Pettenkoferschen Schule selbst zur Begründung der Bodentheorie beigebrachten Argumente; wir sehen, daß das im Laufe der Zeit angesammelte Tatsachenmaterial nicht frei von Widersprüchen ist, in einigen der wichtigsten Punkte (2 und 5) durch neuere Erfahrungen direkt widerlegt wurde, und endlich selbst in den günstigsten Fällen nie eindeutig im Sinne der Bodentheorie spricht, sondern auch andere Erklärungsmöglichkeiten, und sogar oft viel näherliegende, zuläßt. Selbst wenn aber auch das Tatsachenmaterial durchaus eindeutig und widerspruchslos wäre (so ungefähr wie die unzweifelhaften epidemiologischen Beweise für die örtliche und zeitliche Disposition zur Malaria), so bliebe doch die Rolle, welche dem Boden in der v. Pettenkoferschen Theorie zugeteilt wird, sowie der ganz supponierte Reifungsprozeß der Krankheitserreger außerhalb des Körpers, durchaus hypothetisch, — weil nicht auf direkter experimenteller Erkenntnis der Lebensbedingungen der Krankheitserreger fußend. Nichts zeigt schlagender, als gerade das Beispiel der Malaria, wie unsicher alle rein hypothetischen Auffassungen[1]) über das Verhalten der Krankheitserreger in der Außen-

---

*) So z. B. auch die Anschauungen einiger englischer Autoren (Ballard[64], Tomkins[65]) über die Entstehung der Sommerdiarrhöen der Säuglinge; lediglich auf Grund statistischer Beobachtungen über den Parallelismus der Jahreskurve

welt sind, wenn sie sich nicht auf direkte Experimente mit dem betr. Mikroben selbst stützen, — mögen sie im übrigen auch noch so sehr allen epidemiologischen Beobachtungen Rechnung tragen; für die Malaria wurde bis vor wenigen Jahren eine exogene Entwickelung des Mikroben im Boden allseitig angenommen, bis neueste Forschungen zeigten, daß dieser Teil des Entwickelungszyklus nicht im Boden, sondern im Körper gewisser Mückenarten, stattfindet; auch hier besteht also keinerlei direkte Beziehung zum Boden, und letzterer ist nur insofern von Einfluß, als gewisse lokale Bedingungen die Mücken begünstigen. — Wenden wir uns nun zur direkten Prüfung des Verhaltens pathogener Keime im Boden, so werden wir sehen, daß die experimentellen Resultate mit der v. PETTENKOFERschen Theorie in keiner Weise übereinstimmen, und in vielen Punkten ihr sogar geradezu entgegengesetzt sind.

II. Vorkommen und Verhalten pathogener Bakterien im Boden. 1. In den oberflächlichen Bodenschichten kommen regelmäßig pathogene (obligate und fakultative) Anaëroben vor: Bac. oedemat. maligni, Bac. tetani, Streptococcus septicus und Bac. enteritid. sporogen. (PASTEUR[14], KOCH & GAFFKY[15], NICOLAIER[16], SANFELICE[17], HOUSTON[18]). Einige wilde Völkerstämme infizieren ihre Giftpfeile durch Eintauchen in Sumpferde (LE DANTEC[19]); allgemein bekannt ist das häufige Eintreten von Tetanus oder Gasphlegmonen im Gefolge von mit Erde verunreinigten Wunden. Der Gehalt des Bodens an pathogenen Anaëroben ist um so größer, je mehr er mit tierischen oder menschlichen Darmentleerungen imprägniert (gedüngt) war, indem der Darm offenbar die eigentliche Heimstätte dieser Mikroben ist. Daß der Milzbrandbacillus sich jahrelang in den oberflächlichsten Bodenschichten halten kann, wird durch die Existenz der sog. „Milzbrandweiden“ bewiesen, auf denen jedes Jahr (ohne irgendwelche neue Infektion von außerhalb) sich Milzbrandfälle ereignen; in solchen endemischen Herden kommt der Milzbrandbacillus offenbar zum Wachstum und zur Sporulation; die notwendigen Bedingungen hierfür sind zeitweilige Ueberschwemmung des Gebiets und leicht-alkalische Reaktion (durch Kalkgehalt des Bodens). Milzbrandsporen können sich im trockenen Bodenstaub sehr lange lebensfähig halten; Fälle dieser Art sind von FRANK[20] und REMBOLD[21] in Futterkammern beobachtet; die erstere bietet ein besonderes Interesse, indem durch zufällige Verhältnisse die untersten (allein durch den Bodenstaub infizierten) Lagen der Futtervorräte nur von Zeit zu Zeit aufgewühlt und dem Futter beigemischt wurden, und auf diese Weise eine jahreszeitliche Disposition für Milzbrand vorgetäuscht wurde. — Positive Befunde von Typhusbacillen (im Boden einer Kaserne und eines Typhushauses, in Ackererde) wurde zuerst von TRYDE[22], MACÉ[23] und FÜLLES[24] berichtet; doch müssen diese früheren Befunde, nach dem damaligen mangelhaften Zustand der Kenntnis des Typhusbacillus, zweifelhaft erscheinen. Sicher festgestellt (auch mittelst der

dieser Sommerdiarrhöen mit der Bodentemperatur in etwa 4 Fuß Tiefe, gelangten diese Autoren zu der Hypothese, daß der Erreger dieser Krankheit in einem unbekannten Mikroben zu suchen sei, der in der Tiefe des Bodens bei höherer Temperatur, zur Wucherung gelange und dann durch Luftstrom aus dem Boden heraus und auf die Nahrung gelange. Daß letzteres unmöglich ist, werden wir später sehen; der wahre Zusammenhang ist vielmehr so zu deuten, daß die Bodentemperatur ein Indikator für die (durch bakterielle Zersetzung der Nahrung) deletär wirkende Temperatur der Innenräume darstellt.

spezif. Serumreaktion) sind dagegen die Befunde von Typhusbacillen in Ackererde durch Lösener[25] und Remlinger & Schneider[26]. — Andere Infektionserreger sind bisher im Boden nicht gefunden worden, was aber in Anbetracht der Konkurrenz der Saprophyten, die in geradezu ungeheuerer Menge vorhanden sind, nicht wunder nehmen kann. — Desto wichtiger sind, gegenüber diesen spärlichen Befunden über natürliches Vorkommen, die Untersuchungen über das Verhalten von pathogenen Mikroben bei experimenteller Einimpfung auf Versuchsböden. In manchen Fällen wird sogar eine Vermehrung derselben in den oberflächlichen Schichten des Bodens zugegeben werden müssen, sofern gleichzeitig mit den pathogenen Bakterien reichliche Nährstoffe in den Boden gelangt sind (Imprägnierung des Bodens mit Milzbrandblut, Harn von Typhuskranken); bei solcher Versuchsanordnung, mit sterilisiertem Boden hat Schrakamp[27] die Vermehrung der Milzbrandbacillen konstatieren können; vgl. auch oben über „Milzbrandweiden". Solche Fälle werden aber in der Natur nur selten vorkommen; meistens wird entweder die Armut des Bodens an geeigneten Nährstoffen (von Koch und Praussnitz an Versuchen mit sterilen Böden direkt nachgewiesen [zit. nach Flügges Mikroorganismen, I, 507]), oder die vitale Konkurrenz der Saprophyten kein Wachstum der pathogenen Keime aufkommen lassen. Zuweilen scheint die Imprägnierung des Bodens mit Abfallstoffen hierfür bessere Bedingungen zu schaffen; andere Male werden allerdings im Gegenteil durch die intensiven Fäulnisprozesse die Saprophyten nur um so mächtiger konkurrieren. — Größer sind die Chancen für die Konservierung der pathogenen Bakterien im Boden. Das Milzbrandvirus sah Feltz[28] im Boden (der freien Luft und dem Regen ausgesetzt) noch nach 3 Jahren lebensfähig bleiben: doch trat vom 10. Monat ab eine deutliche Abschwächung ein. Selbst wenn infolge ungünstiger äußerer Bedingungen keine Sporenbildung eingetreten ist, so können sich doch auch die sporenlosen Milzbrandbacillen, falls vor Sonnenschein und allzu intensiver Konkurrenz der Saprophyten geschützt, durch mehrere Monate hindurch halten, so daß später unter günstigeren Bedingungen Sporenbildung eintreten kann (Bongert[54]). Die längste Lebensfähigkeit unter den sporenlosen Bakterien zeigt der Typhusbacillus; in nicht-steriler Erde 3 Monate nach de Blasi[32], Karlinski[33], Rullmann[34] und Mair[55], über 5 Monate nach Uffelmann[35] und Grancher & Deschamps[36] (letzterer Fall aber unzuverlässig wegen ungenügender Identifizierung des Typhusbacillus!) Nach Karlinski halten sich Typhusbacillen aus Reinkultur im Boden länger als Typhusdejekte; auch ist die Lebensfähigkeit in den tieferen Schichten ($^1/_3$—1 m) bedeutender als an der Oberfläche, umgekehrt fand E. Pfuhl in gedüngter Gartenerde die Typhusbacillen gerade nur in den oberflächlichen Schichten (bis zu 3 Monaten). In sterilisiertem Boden ist die Lebensfähigkeit des Typhusbacillus von noch weit längerer Dauer; es liegen Beobachtungen vor bis zu 11 Monaten (Robertson[37]), 15 Monaten (Martin[38]), 16 Monaten (Rullmann); bemerkenswert ist die Angabe Martins, daß der Typhusbacillus sich in stark verunreinigter Erde viel länger hält als in jungfräulichem Boden; auch Rullmann fand in sterilisierten Fehlböden den Typhusbacillus stets ein Jahr lang lebend. Nach Firth & Horrocks[56] ist hingegen der Einfluß der organischen Verunreinigung des Bodens auf die Lebensfähigkeit des Typhusbacillus nicht nachweisbar. Die außer-

ordentlich lange Lebensfähigkeit in sterilem Boden ist deshalb von praktischem Interesse, weil es wohl vorkommen kann, das Typhusbacillen zufällig einmal in tiefere, bakterienärmere Bodenschichten gelangen und hier, geschützt gegen die Konkurrenz der Saprophyten, sich lange lebend erhalten können. —

Aber auch an der Bodenoberfläche können sich Typhusbacillen, trotz der bakterienfeindlichen Einwirkungen von Licht und saprophytischer Konkurrenz sehr lange lebensfähig erhalten; in typhusinfizierten Dejekten, auf die oberflächlichen Bodenschichten gebracht, ist der spezifische Erreger bis zu 3—4 Wochen lebend nachgewiesen worden (Frith & Horrocks[56], Gavagno & Calderini[57], Brummund[58]), wobei selbst in den Tropen mehrtägiges Trocknen im Sonnenschein überdauert wird (Harrison[59], Aldrigde[60]). Nach Clauditz[61] wirkt auch Symbiose mit gewissen Bodenbakterien begünstigend. Cholerabacillen halten sich im sterilisierten feuchten Boden lebensfähig (bis zu 174 Tagen) und vermögen sogar zu wuchern (Dempster[29], de Giaxa[30], Manfredi & Serafini[31]); in nicht-sterilisiertem Boden gehen sie nach einigen Tagen zugrunde.

Nach Soyka[39] trägt der Boden auch dadurch zur Konservierung der Bakterien bei, daß er die Sporenbildung begünstigt; in der Tat findet in Milzbrandbouillonkultur, in Boden verteilt, die Sporenbildung etwas rascher statt als im Kulturgefäß; aber diese geringe Beschleunigung erklärt sich einfach durch vermehrten Luftzutritt, infolge der vergrößerten Oberfläche. Von manchen Seiten ist auch die Vermutung ausgesprochen worden, daß unter einem „spezifischen“ Einfluß des Bodens Sporen auch bei solchen Arten erzeugt werden, bei denen sonst eine Sporenbildung weder in künstlicher Kultur, noch im infizierten Organismus bekannt sei; doch ist das eine gänzlich unbewiesene Behauptung. Bei den von Almquist[57] beschriebenen „Konidienformen“ des Typhusbacillus in Erdkulturen handelt es sich ganz sicher nicht um Sporen (wozu vor allem der Nachweis der erhöhten Resistenz gehören würde), sondern um besondere Wuchsformen (vgl. oben S. 40ff.). — Für die langdauernde Konservierung nicht-sporogener Arten ist, außer dem Schutz gegen Austrocknung, auch wahrscheinlich die eigenartige Anordnung des in den oberflächlichen Schichten des Bodens enthaltenen Wassers von Bedeutung (Soyka); das Wasser umgibt die einzelnen körnigen Elemente in Form dünner Lamellen; hierdurch kommt eine gewisse Fixierung der einzelnen Keime und ein ziemlich wirksamer Schutz gegen Ueberwucherung durch Saprophyten zustande.

Emmerich und Gemünd[51] glauben aus ihren Versuchen über das Verhalten von Cholerabacillen im Boden direkte experimentelle Stützen für einige Postulate der Pettenkoferschen Theorie beigebracht zu haben; während nämlich in reinem Münchener Kiesboden die Cholerabacillen in einer Woche zugrunde gingen, vermochten sie sich in durch Grundwasser „natürlich verunreinigtem“ Boden stark zu vermehren und bis zu $2^1/_2$ Monaten lebensfähig zu erhalten; hierbei soll eine Steigerung des Nitritbildungsvermögens der Choleravibrionen eintreten und darin sei das Wesen der im Boden stattfindenden „Reifung“ des Erregers zu sehen! Auch Paladino-Blandini[62] will beim Choleravibrio durch Uebertragung auf stark organisch-verunreinigten Boden vorübergehende Virulenzsteigerung konstatiert haben; derselbe Effekt soll dauerhafter und stärker ein-

treten, wenn zu der Bodenimpfung noch Passage durch den Tierkörper kommt. (Vgl. auch noch weitere Angaben im Kapitel „Verhalten der pathogenen Bakterien in Abfallstoffen“.)

Es bedarf wohl kaum der Erwähnung, daß — selbst wenn diese Versuche und ihre Detung sich voll und ganz bestätigen sollten — deshalb doch noch keineswegs die Berechtigung bestehen wird, die Pettenkofersche Bodentheorie zu repristinieren; wir können hier nur nochmals wiederholen, daß die Vorstellungen dieser Theorie über das Hinein- und Hinausgelangen der Typhus- und Cholerabacillen in und aus dem Boden, Punkt für Punkt der Wirklichkeit widersprechen, und endlich — und das ist der springende Punkt — haben die epidemiologischen Erscheinungen aus den letzten Choleraepidemien genugsam bewiesen, daß der Erreger in den menschlichen Ausscheidungen in völlig infektionstüchtigem Zustande enthalten ist und daß eine Uebertragung auf ein neues Individuum ohne irgendwelchen äußeren „Reifungsprozeß“ vor sich geht.

2. Die tieferen Bodenschichten sind im normalen „gewachsenen“ Boden keimfrei (C. Fränkel[40], Reimers[41], Proskauer, Wernicke & Schneider[41a], Fülles[24]); die Abnahme der Bakterienzahl (welche letztere in den oberflächlichen Schichten ganz ungeheure Werte erreicht) erfolgt meist ganz rapid, in einer Tiefe von etwa $1^1/_2$ m. Die Verhältnisse sind prinzipiell die gleichen in jungfräulichem und jahrhundertelang bewohntem Boden; nur liegt in letzterem die Grenzlinie zwischen bakterienhaltiger und bakterienfreier Zone etwas tiefer, und ist auch nicht so häufig in der Tiefe absolute Sterilität zu beobachten. Letzteres Verhalten zeigt auch der Flußboden (Davids[12]). Selbst auf gedüngten Feldern (Kabrhel[63]) und Rieselfeldern sind die meisten Proben aus 2 m Tiefe steril (Lösener[26b]). Vgl. auch über die Keimfreiheit des Grundwassers (S. 250). — Die entgegenstehenden Befunde von Beumer[43] und Maggiora[44], wonach noch in Tiefen bis 5 Meter reichlich Bakterien zu finden seien, beruhen möglicherweise auf Versuchsfehlern (Vermehrung der Bakterien innerhalb der Bodenproben während des Stehens im Laboratorium!) —

In sehr grobporigem Kies- und Schotterboden, sowie in rissigem Fels können freilich Bakterien leicht auch bis in tiefe Schichten eindringen (vgl. bei Grundwasser, S. 250f.); in dichtem Boden hingegen entfaltet schon eine meterdicke Schicht eine eminente filtrierende und bakterienzurückhaltende Kraft (v. Fodor[10]), zumal Hofmann[45] gezeigt hat, daß die Abwärtsbewegung der Bodenfeuchtigkeit zum Grundwasser außerordentlich langsam erfolgt und oft Monate bis Jahre braucht. Experimentelle Untersuchungen über Versickerung spezifischer Bakterien (in Kulturaufschwemmungen auf die Bodenoberfläche ausgegossen) haben ergeben, daß dieselben nicht über 50—60 cm tief eindringen (Grancher & Deschamps[36], Würtz & Mosny[40]); nach de Blasi[32] sogar nur 20 cm tief. Nehmen wir aber auch an, daß durch irgendwelche zufällige Momente pathogene Keime bis in größere Tiefen (unter 2 m) hinabgelangen, so würden sie hier meist schon deshalb nicht zu wuchern vermögen, weil die Temperatur zu niedrig ist; C. Fränkel (a. a. O.) brachte Kulturgläser in verschiedene Tiefen und konstatierte, daß in 3 m Tiefe Milzbrandbacillen gar nicht mehr zum Wachstum gelangten, Cholerabacillen nur während der wärmsten Jahreszeit; Typhusbacillen hingegen zeigten noch kräftiges

Wachstum. Im natürlichen Boden kommen als hindernde Momente aber noch der Nährstoffmangel und der außerordentlich hohe CO_2-Gehalt der Grundluft hinzu. Immerhin wäre für den Typhusbacillus eine langdauernde Konservierung und vielleicht sogar eine anfängliche Vermehrung denkbar; so würden sich dann die mehrfach beobachteten Typhuserkrankungen nach Aufgraben verseuchten Bodens erklären. Unter normalen Verhältnissen jedoch (ohne direkte Bloßlegung der tieferen, event. infizierten Bodenschichten und ohne Verbreitung durch infiziertes Grundwasser) könnte in der Tiefe des Bodens selbst die stärkste Wucherung pathogener Keime stattfinden, ohne daß dies für die auf der Bodenoberfläche lebenden Bewohner von irgendwelcher praktisch-gesundheitlicher Bedeutung wäre. Die allfällig in die Tiefe des Bodens gelangten Keime können (nämlich abgesehen von den beiden soeben gekennzeichneten Wegen) auf keine Weise wieder an die Oberfläche des Bodens und in die atmosphärische Luft gelangen. Allerdings behauptete SOYKA[39b] seinerzeit, daß kapillar aufsteigendes Grundwasser pathogener Bakterien binnen 1—2 Tagen um 20 cm nach aufwärts zu transportieren vermöge. Nachprüfungen durch A. PFEIFFER[47] ergaben jedoch, daß durch die Kapillarität Bakterien höchstens bis 4—5 cm gehoben werden (DE BLASI[32] bis 10 cm). Durch die Grundluft könnte noch weniger eine Aufwärtsbewegung der Bodenbakterien bewirkt werden, indem zahlreiche Versuche (NÄGELI[2], RENK[48], A. PFEIFFER[57], PETRI[49]) bewiesen, daß selbst starke Luftströme durch eine trockene Bodenschicht von nur wenigen Zentimetern Dicke keine Keime hindurchzutreiben vermögen; um so viel weniger die langsamen Bewegungen der Grundluft in einer durchfeuchteten Bodenschicht von erheblicher Dicke. Auch die von BUCHNER[50] betonte Möglichkeit, — daß beim Sinken des Wassers im Boden die zwischen den körnigen Elementen vorhandenen kapillaren Flüssigkeitslamellen platzen und dadurch Verspritzen und Bildung feinster Tröpfchen stattfindet, die dann in die freie Luft übergehen könnten, — mag höchstens für die oberflächlichste Schicht des Bodens einige Bedeutung haben, da die aus tieferen Teilen dergestalt freigewordenen Bläschen sofort durch den darüber liegenden Boden wieder zurückgehalten werden.

Fassen wir die Resultate der experimentellen Forschung über das Verhalten pathogener Keime im Boden zusammen, und zwar unter beständiger Vergegenwärtigung der Postulate der v. PETTENKOFERschen Theorie, so ergibt sich folgendes. Unter normalen Verhältnissen und in gut filtrierendem Boden gelangen die pathogenen Keime überhaupt nicht in die tieferen Bodenschichten hinab; sollte dies aber doch einmal der Fall sein, so würden sie in diesen Schichten, mangels geeigneter Nährstoffe und oft schon infolge der zu niedrigen Temperatur, nicht zu wuchern vermögen; endlich, sollte dank ganz exzeptioneller Verhältnisse ein wirkliches Wachstum stattfinden, so könnten die Keime weder durch Grundluft noch durch kapillar gehobenes Wasser wieder an die Bodenoberfläche und gar erst in die freie Luft gelangen. In allen Punkten ist also das Verhalten der pathogenen Keime zu den tiefen Bodenschichten genau entgegengesetzt den Postulaten der v. PETTENKOFERschen Theorie. — Die oberflächlichen Bodenschichten hingegen können sicherlich zuweilen eine Rolle in der Uebertragung von Infektionskrankheiten spielen, weil hier zahlreiche Infektionswege vom und zum Boden gegeben sind,

und andererseits die Möglichkeit einer längeren Konservierung, bisweilen sogar eines gewissen Wachstums pathogener Keime besteht. Sogar eine gewisse Abhängigkeit von den Feuchtigkeitsverhältnissen des Bodens kann hier zugegeben werden, indem bei größerer Trockenheit leichter Verstäubung und Luftinfektion erfolgen wird. Die Rolle, die der Boden hierbei als Zwischenträger spielt, kann aber ebenso gut auch von anderen Medien unserer Umgebung übernommen werden (Trinkwasser, Nahrungsmittel, Wohnung, Gebrauchsgegenstände), vor denen der Boden höchstens in gewissen Fällen den Vorteil einer längeren Konservierung der Keime voraus haben mag; dafür aber werden die anderen Infektionswege, weil näherliegend und kürzer, sehr viel häufiger betreten werden. Nicht nur kann dem Boden keinerlei spezifische und unerläßliche Bedeutung für die Verbreitung irgendwelcher Infektionskrankheit zugeschrieben werden, — sondern seine Wirksamkeit ist, wo sie überhaupt stattfindet, meist*) nur eine ganz sekundäre und steht an Bedeutung der anderer indirekter Infektionswege nach. —

Literatur.

I. Historisches. — v. Pettenkofers Bodentheorie. — Kritik derselben. — [1] v. Pettenkofer, a) Untersuchungen und Beobachtungen über die Verbreitungsart der Cholera, München 1855; Arch. f. Hyg., Bd. 4, 5, 6; Zum gegenwärtigen Stand der Cholerafrage, München 1887. b) Münch. med. Wochenschr., 1892, 96. — [2] v. Nägeli, Die niederen Pilze, München 1878, S. 70. — [3] v. Pettenkofer, Zeitschr. f. Biol., Bd. 1. — [4] Soyka, Arch. f. Hyg., Bd. 6. — [5] Koch & Gaffky, Cholera-Bericht, Arb. Kais. Gesundh.-Amt, Bd. 3, 1887. — [6] Flügge, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 122. — [7] C. Fränkel, Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 48. — [8] M. Kirchner, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, 928, 1892. — [9] Flügge, Grundriß d. Hyg., 2. Aufl., Leipzig 1891, 529. — [10] v. Fodor, Hygienische Untersuchungen über Luft, Boden und Wasser, Bd. 2, Braunschweig 1881–82. — [11] Krügkula, Wien. med. Wochenschr., 1878, 1116. — [12] Flinzer, Typhusepidemie in Chemnitz, Berlin 1889. — [13] C. Fränkel & Piefke, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8.

II. Vorkommen und Verhalten pathogener Bakterien im Boden. [14] Pasteur, Bull. de l'acad. de méd., 1881. — [15] Koch & Gaffky, Mitteil. Kais. Gesundh.-Amt, Bd. 1. — [16] Nicolaier, Deutsche med. Wochenschr., 1884. — [17] Sanfelice, Ann. dell' Istitut d' Igiene Roma, Vol. 1, Fasc. 4, 1891. — [18] Houston, 27th Rep. of the Loc. Govern. Board, Suppl. — [18] Le Dantec, Ann. Pasteur, 1892, 851. — [20] Frank, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 369, 1886. — [21] Rembold, ebd., Bd. 4, 498. — [22] Tryde, Semaine médicale, 1885. — [23] Mace, C. r. acad. d. sc., Paris, T. 106. — [24] Fülles, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 10, 234. — [25] Lösener, a) Arb. Kais. Gesundh.-Amt, Bd. 11, Nr. 2; b) ebd., Bd. 12, 448. — [26] Remlinger & Schneider, C. r. soc. biol., 1896, 803; Ann. Pasteur, 1897, 55. — [27] Schrakamp, Arch. f. Hyg., Bd. 2. — [28] Feltz, Arch. gén. de méd., 1886, 239. — [29] Dempster, Brit. med. Journ., Bd. 1, 1126, 1894. — [30] de Giaxa, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 8, 269, 1890. — [31] Manfredi & Serafini, Arch. f. Hyg., Bd. 11, 1. — [32] de Blasi, Riforma med., Oct. 1889. — [33] Karlinski, Arch. f. Hyg., Bd. 8, 302. — [34] Rullmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 321, 1901. — [35] Uffelmann, ebd., Bd. 5, 1889. — [36] Grancher & Deschamps, Arch. méd. expér. et anat. path., T. 1, 5, 1889. — [37] Robertson, Brit. med. Journ., Bd. 1, 69, 1898; Arch. physiol. norm. et pathol., 1893, 33. — [38] S. Martin, Report of the med. Officer; Local Government Board, 1897; 1898, Suppl. 308. — [39] Soyka, a) Fortschr. d. Med., 1886, 9; b) Prag. med. Wochenschr., 1885, Nr. 28; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2, 96, 1887. — [40] C. Fränkel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2, 521, 1887. — [41] Reimers, ebd., Bd. 7, 307. — [41a] Proskauer, Wernicke & Schneider, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, 90. — [42] Davids, Arch. f. Hyg., Bd. 24, 213. — [43] Beumer, Deutsche med. Wochenschr., 1886. — [44] Maggiora, Giorn. della R. accad. d. med., 1887. — [45] Hofmann, Arch. f. Hyg., Bd. 1, 273; Bd. 2, 145. — [46] Wurtz & Mosny, Revue d'hygiène, T. 11. —

*) Nur auf den sog. „Milzbrandweiden" (vgl. oben S. 246) ist die Bodenbeschaffenheit von ausschlaggebender Bedeutung.

[47]A. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, Nr. 3, **1886**; Repertor. d. analyt. Chemie, **1886**, Nr. 1. — [48]Renk, Arch. f. Hyg., Bd. 4. — [49]Petri, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3. — [50]Buchner, Centralbl. f. d. med. Wiss., **1882**. — [51]Emmerich & Gemünd, Münch. med. Wochenschr., **1904**, No. 25/26. — [52]Kruse, Centralbl. f. allg. Gesundh., **1906**, 279. — [53]Klinger, Arb. Kais. Ges.-Amt., Bd. 30, Nr. 3, **1909**. — [54]Bongert, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. (Orig.), Bd. 34 u. 35, **1903**. — [55]Mair, Journ. of hyg., **1908**, 37. — [56]Firth & Horrocks, Brit. med. Journ., 27 Sept. **1902**. — [57]Gavagno & Calderini, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, 185. — [58]Brummund, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 44, Nr. 9/10. — [59]Harrison, Journ. Roy. Army Med. Corps, Vol. 2, 721. — [60]Aldridge, Indian med. Gazette, July **1903**. — [61]Clauditz, Hyg. Rundschau, **1904**, Nr. 18. — [62]Paladino-Blandini, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 36, Nr. 1/3, **1905**. — [63]Kabrhel, Arch. f. Hyg., Bd. 68, Nr. 3. — [64]Ballard, Suppl. to the Report of Med. Officer to the Loc. Gov. Board, **1888**. — [65]Tomkins, Brit. med. Journ., Vol. 2, 180, **1889**.

T. Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien im Wasser.

I. Bakteriologisches Verhalten der verschiedenen in der Natur vorkommenden Wässer. Meteorwässer (Regen, Schnee, Hagel) sind, wenn direkt ohne Verunreinigung aufgefangen, entsprechend dem Verhalten der freien atmosphärischen Luft, fast stets frei von pathogenen Keimen, können jedoch zuweilen bedeutende Mengen von Saprophyten enthalten. In dem in Zisternen aufgefangenen Regenwasser kommt es häufig zu starker Bakterienvermehrung; durch Genuß solchen Wassers können sogar Verdauungsstörungen hervorgerufen werden (Prestel [1]).

Oberflächenwässer (Flüsse, Teiche, Seeen) sind, falls nicht ganz besondere Vorkehrungen zu ihrem Schutze getroffen werden (Talsperren), stets der Möglichkeit von Infektionen ausgesetzt und daher unter allen Umständen als verdächtig zu bezeichnen und in rohen Zustand vom Genuß auszuschließen. Die Größe der Infektionsgefahr ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden und richtet sich sowohl nach der Natur und Menge der verunreinigenden Zuflüsse, als auch nach den besonderen Verhältnissen des betr. Gewässers. In letzterer Beziehung kommt zunächst die Wassermasse in Betracht; je größer dieselbe, desto größer natürlich auch die Verdünnung des infektiösen Materials und desto geringer die Chance einer Weiterverbreitung; daher ist das Wasser größerer Landseen und vor allem das Meerwasser relativ sehr rein. Weiterhin spielt eine wichtige Rolle die in jedem Einzelfall wechselnde Gesamtheit jener Faktoren, die an der „Selbstreinigung" eines Gewässers beteiligt sind; so die Strömungsgeschwindigkeit und die bakterienfeindlichen Einwirkungen des Lichtes, sowie die Konkurrenz von saprophytischen Wasserbakterien und grünen Wasserpflanzen. Ein und dasselbe Moment wirkt nicht immer in gleichem Sinne; so kann eine geringe Strömungsgeschwindigkeit einmal durch Sedimentierung das rasche Verschwinden der Bakterien aus dem Wasser begünstigen; ein anderes Mal bedingt dieselbe geringe Stromgeschwindigkeit örtliche Stagnationen, in denen sich die Keime längere Zeit ungestört lebensfähig erhalten können usw. Es ist hier nicht der Ort, auf diese überaus komplexen und von Fall zu Fall wechselnden Verhältnisse der Selbstreinigung der Flüsse einzugehen; vgl. u. a. Pettenkofer [2], Loew [3], Uffelmann [4], Bokorny [5], Koenig [6],

Kruse[7], Rothermundt[7a]. — Das einzige im großen anwendbare Mittel, um das trotz der Infektionsgefahr in vielen Fällen unentbehrliche (weil durch nichts Besseres ersetzbare) Oberflächenwasser zum Genuß gebrauchsfähig zu machen, ist die Sandfiltration. Doch ist dieser Schutz nicht absolut; die Sandfilter bewirken zwar eine sehr erhebliche Keimverminderung, aber arbeiten nicht absolut keimdicht und lassen (im künstlichen Versuch) Typhus- und Cholerabacillen durch (C. Fränkel[8a]). Dasselbe gilt auch von den modernen Schnellfiltern (amerikanisches System) (Bitter & E. Gotschlich[145], Friedberger[146]). Insbesondere ist der Durchtritt von Bakterien des Rohwassers zu fürchten bei unsachgemäßem Betrieb oder bei Störungen des Filterbetriebes (vgl. Kap. Allgemeine Prophylaxie); in der Tat ist es schon mehrfach gelungen, epidemische Ausbrüche von Typhus oder Cholera auf solche Unregelmäßigkeiten des Filterbetriebs zurückzuführen (R. Koch[9], C. Fränkel[8b], C. Fränkel & Piefke[10], Proskauer[11]). Die Verhütung derartiger Störungen des Filterbetriebs ist um so wichtiger, als neuerdings nachgewiesen ist (Almquist[147], Troili-Petersson[148]), daß Cholera-, Typhus-, Paratyphus- und Dysenteriebacillen im Filterschlamm wachsen und sich vermehren können. Als Hausfilter sind nur die nach dem Prinzip von Chamberland und Berkefeld aus gebrannter Porzellanerde oder Infusorienerde hergestellten Kerzen zuverlässig; bei Beurteilung neuer Systeme ist Vorsicht sehr anzuraten, da verschiedene Kerzen desselben Systems sich sehr verschieden verhalten können (Pfuhl[150], Wittneben[151], Wunschheim[152]).

Die bakteriologische Beschaffenheit des Grundwassers hängt zunächst ganz von der Beschaffenheit der filtrierenden Bodenschichten ab, die dasselbe auf seinem Wege von der Bodenfläche her passieren mußte. Wie oben im Kapitel „Boden" dargelegt, sind in dichtem, gut filtrierendem die tieferen Schichten (unter 3—4 Meter) des Bodens und das in ihnen enthaltene Grundwasser fast stets keimfrei. Selbst inmitten großer Städte, in einem seit Jahrhunderten als Wohnstätte benutzten Boden, fanden C. Fränkel[8c] (in Berlin) und M. Neisser[12] (in Breslau) das Grundwasser vollständig steril (zwecks direkten experimentellen Nachweises muß das Brunnenrohr vorher sterilisiert werden, am einfachsten durch Dampf, um die bei der Anlage des Brunnens von der Bodenoberfläche her eingedrungenen Bakterien auszuschalten). Auch Ditthorn & Luerssen[12] konnten an einem Brunnen, der von einer nur einen Meter höher liegenden Grube in horizontaler Richtung 18 Meter entfernt war, keine Spur von Verunreinigung nachweisen. In gleichem Sinne sprach schon die früher mehrfach gemachte Erfahrung, daß bei den meisten Brunnen (besonders bei solchen, die gegen äußere Infektion geschützt sind) nach längerem Abpumpen eine immer fortschreitende Abnahme des Bakteriengehalts eintritt (Roth[13], Bolton[14], Heraeus[15]), indem dann an Stelle des bakterienhaltigen Wassers des Brunnenschachts das keimfreie Grundwasser tritt. — Brunnen in aufgeschüttetem oder häufig aufgewühltem Terrain sind natürlich nicht keimfrei; Beispiel von Typhusverbreitung unter solchen Zuständen bei Löffler[26] (S. 604). Nicht immer ist nun aber die Filtrationskraft der oberen Bodenschichten ausreichend; z. B. in zerklüftetem Fels, in lockerem Kreideboden usw.; in solchen Fällen ist dann das Quell- bezw. Grundwasser keimhaltig. Beispiele hierfür bieten die Beobachtungen von

Haegler[16], Thoinot[17], v. Chomski[18]; mehrfach wurde konstatiert, daß nach starken Regengüssen oder nach Berieselung des überlagernden Terrains der Bakteriengehalt des Grundwassers zunahm oder ein vorher steriles Grundwasser plötzlich bakterienhaltig wurde; ganz direkt ist in neuerer Zeit das Vorhandensein eines ungehinderten Durchsickerns von der Bodenoberfläche her durch Versuche mit Fluorescein (Hanriot[19], Trillat[20]) oder mit Prodigiosus-Aufschwemmung (Pfuhl[21a]) erwiesen. Vgl. über diese Fragen insbesondere die umfangreiche Arbeit von Gärtner[149], „Ueber die Quellen in ihren Beziehungen zum Grundwasser und zum Typhus". Häufig ist auch ein Transport von Keimen in horizontaler Richtung, der Strömung des Grundwassers folgend, und zuweilen sogar auf weite Entfernungen, beobachtet, so von Pfuhl[21b] (der schon bei einer durch Abpumpen erzeugten Spiegelabsenkung von nur 20 cm eine Fortführung der Keime um 8 m binnen 1 Stunde konstatierte), sowie von Abba, Orlandi & Rondelli[22] (Transport um 200 Meter beobachtet!). Ganz besonders leicht scheint ein solcher horizontaler Transport von Keimen bei Hochwasser, aus dem gestauten Fluß in das benachbarte Grundwasser einzutreten (Schill & Renk[23], Hammerl[24], Kruse[25a]). Ferner erklären sich in dieser Weise die bisweilen erhobenen positiven Befunde reichlichen Gehalts an Bakterien (und sogar an kleinen Wassertieren, Flohkrebsen usw.) im Wasser artesischer Brunnen (cf. Löffler[26], S. 604; Gärtner[27a]), indem solche häufig in offener unterirdischer Verbindung mit Wasser stehen, das vor Infektion gar nicht oder sehr ungenügend geschützt ist. —

Endlich kann auch ein an sich vollkommen keimfreies Grundwasser am Orte der Entnahme selbst akzidentell, durch von außen von der Bodenoberfläche in das Wasser gelangende pathogene Bakterien verunreinigt sein.

Besonders leicht kommt dies zustande bei nicht ganz tadellos konstruierten Kesselbrunnen (Plagge & Proskauer[28]); häufig beobachtet man, daß die Deckung des Brunnenschachtes in sehr ungenügender Weise ausgeführt ist (lose aufliegender schadhafter Holzdeckel usw.), und daß Spalten und Ritze existieren, durch welche Verunreinigungen leicht in den Brunnenschacht hinabgelangen können, ja daß sogar absichtlich die Einrichtung getroffen ist, das überschüssige Wasser wieder in den Brunnenkessel zurücklaufen zu lassen; kommt dann noch dazu, daß der Brunnen, wie so oft, an der tiefsten Stelle eines schmutzigen Hofes liegt, so daß alle Unreinigkeiten in der Richtung nach dem Brunnen zu gespült werden, daß ferner vielleicht die schmutzige Wäsche am Brunnen selbst gereinigt wird, so darf es nicht überraschen, wenn Brunneninfektionen so häufig vorkommen. Auch bei tadelloser Deckung des Brunnens kann immer noch eine Infektion zustande kommen von seiten der Wände des Brunnenschachtes; wenn letztere besonders in ihren oberen Teilen ungenügend gegen das seitliche Erdreich abgedichtet sind, und wenn in der Nähe des Brunnens Infektionsherde vorhanden sind (z. B. Abtrittsgruben oder Misthaufen oft nur wenige Meter entfernt!) oder häufig Schmutzwässer ausgegossen werden, so können pathogene Bakterien gelegentlich bis an die undichten Wände des Brunnenschachtes durchsickern und von damit Rinnsalen (letztere oft mit bloßem Auge sichtbar) entlang der Brunnenwand ins Wasser hinabgelangen; besonders wird dies bei stärkeren Regengüssen der Fall sein. Endlich werden manchmal viel-

leicht auch Tiere (Ratten, Würmer, im Orient besonders große Schaben, die massenhaft in den Abtrittsgruben hausen) einen direkten Transport von Infektionserregern, selbst auf weitere Entfernungen, veranlassen. — Gegen alle diese dem Kesselbrunnen drohenden Infektionsgelegenheiten von der Bodenoberfläche her sind die eisernen Röhrenbrunnen, die sog. „Abyssinier" vollkommen geschützt. Dagegen enthalten auch sie, ebenso wie die Kesselbrunnen, meist eine größere oder geringere Anzahl von Saprophyten; diese „normale Bakterienvegetation" stammt aus den bei der Anlage (Erbohrung) des Brunnens von der Bodenfläche her mit Erde usw. hinabgelangten Keimen, die sich nachträglich vermehren, oft in Form eines Belages der Brunnenröhre und den Wänden des Brunnenschachtes anhaften und sogar eine gewisse Strecke weit in das umliegende Erdreich hineinwuchern. Die beständige Vermehrung der Keime, die im Brunnenwasser stattfindet, kommt deshalb nicht zur Anschauung, weil gleichzeitig ein großer Teil der Bakterien sich absetzt: durch Aufrühren des Schlammes wird daher die Keimzahl im Brunnenwasser sehr vermehrt (Rubner[29]).

Aus dem Gesagten ergeben sich ohne weiteres die richtigen Grundsätze für die hygienische Untersuchung und Beurteilung von Brunnen. Die Zahl der Keime (Zusammenstellung zahlreicher bakteriologischer Wasseranalysen siehe in Tiemann-Gärtner-Walters „Handbuch der Untersuchung und Beurteilung der Wässer". Braunschweig 1895. 4. Aufl.) gibt keinen richtigen Maßstab, indem es sich einmal vielleicht um massenhafte unschuldige Saprophyten in einem gegen Infektion gänzlich geschützten Brunnen handelt, während ein anderes Mal unter einer relativ geringen Keimzahl Krankheitserreger vorhanden sein können. Auch die Zahl der vorhandenen Bakterienarten (Migula[39]) und das Ueberwiegen verflüssigender Kolonieen, — Momente, auf die man früher gewissen Wert zu legen glaubte, — sind gänzlich belanglos. Auch daß ein stärkerer Gehalt an anaëroben Keimen als Index der Verunreinigung des Wassers gelten soll (Vincent[153]) ist nicht bewiesen. Neuerdings glaubte man in dem Nachweis von „Fäkalbakterien" (Bact. coli, Gärungs- und Fäulniserreger) den Beweis für eine Verunreinigung mit menschlichen Dejekten erbringen zu können (Schardinger[31], Maul[32]); doch auch dieses Kriterium ist nicht stichhaltig, da Bact. coli (und sogar virulente Arten desselben) nachweislich in vielen Brunnen- und Quellwässern vorkommen, die von jeder Verunreinigung durch Fäkalien sicher frei sind (v. Freudenreich[33], Moroni[34], Weissenfeld[35]). — In demselben Sinne sprechen auch die Erfahrungen von Johnson[154], der in zwei Drittel aller Fälle bei Flußfischen Bact. coli fand, — sowie die Beobachtung von Papasotiriu[155], dem es stets gelang, dieses Bakterium in Getreide, Mehl und Teig nachzuweisen. Andererseits wird der Nachweis von Bact. coli in einer Wasserprobe — da, wo andere Provenienzen, wie die letztgenannten, ausgeschlossen — stets zu weiteren Untersuchungen auffordern und kann keineswegs als gleichgültig aufgefaßt werden, wenn man bedenkt, daß nach übereinstimmenden Berichten mehrerer Autoren (Winslow und Hunnewell[156], Kaiser[157], Houston[158]) das Vorhandensein von Bact. coli sehr viel häufiger in verunreinigtem als in reinem Wasser zu konstatieren ist. Unter solchen Umständen erscheint die quantitative Untersuchung auf Bact. coli von einer gewissen Bedeutung.

(DIENERT[159], GAUTIÉ[160], VINCENT[161], PRESCOTT[162], THRESH[163], SAVAGE[164], GUIRAND & MANDOUL[165]); HOUSTON empfiehlt den quantitativen Nachweis von Coli oder Bac. enteritidis sporogenes zur Untersuchung des Meerwassers in der Umgebung von Kanalausmündungen, indem beide genannten Bakterien in reinem Meerwasser sehr selten (d. h. in 100 bzw. 10 ccm Wasser überhaupt nicht vorhanden) sind, während andererseits ihr Nachweis in Abwasser schon in einem Hunderttausendstel bzw. in einem Tausendstel Kubikzentimeter gelang. Mit dem „Colititer" fanden PETRUSCHKY und PUSCH[166] auch das Resultat der bei 37° wachsenden Arten stets gut übereinstimmend. Endlich empfehlen CHRISTIAN[167] und EIJKMAN[168] zur Erkennung des aus dem Warmblüterorganismus stammenden Coli seine Eigenschaft, noch bei 46° Traubenzuckerbouillon zu vergären (betreffs Anwendung gefärbter Nährböden vgl. bei THRESH[163], BULIR[169], HARRISON & VAN DER LECK[170]); die Probe soll bei wirklich völlig unverdächtigen Wässern stets negativ ausfallen. KRUSE[171] kommt jedoch bei seiner kritisch-experimentellen Studie über die Verwendbarkeit des Colititers zur Wasserbegutachtung im ganzen zu einem ablehnenden Ergebnis. — Man wird immerhin gut tun, die genannten Kriterien als bemerkenswerte Momente zur Beurteilung eines gegebenen Wassers in Betracht zu ziehen, jedoch nicht etwa das Gutachten selbst einseitig auf ein einzelnes Faktum aufbauen, sondern stets das ganze Tatsachenmaterial in Berücksichtigung ziehen.

Ein absolut sicheres Kriterium für die Infektiosität eines Wassers ist natürlich der gelungene Nachweis spezifischer Krankheitserreger (Cholera- und Typhusbacillen usw.), doch nur bei positivem, nicht bei negativem Ausfall der Untersuchung; denn dieser Nachweis ist meist mit großen Schwierigkeiten verknüpft und gelingt daher nur in den seltensten Fällen; auch ist die Haltbarkeit vieler pathogener Keime im Wasser nur eine begrenzte, und können dieselben also zur Zeit der Untersuchung schon längst wieder aus dem Wasser verschwunden sein. Für den praktischen Hygieniker ist es aber von Wichtigkeit, nicht nur die Beschaffenheit eines Brunnenwassers in einem gegebenen Zeitpunkt zu kennen, sondern vor allem die Frage zu beantworten, ob das Wasser *dauernd* vor Infektion geschützt ist, oder auf welchem Wege und unter welchen Umständen etwa eine solche zu fürchten wäre. Dies aber kann nur durch eine sorgfältige *Lokalinspektion der Brunnenanlage* geschehen. Auf den ausschlaggebenden Wert dieser Methode der Beurteilung, gegenüber der die bakteriologische und erst recht die früher so beliebte chemische Untersuchung durchaus in den Hintergrund treten, hat besonders FLÜGGE[36] mit Nachdruck hingewiesen; vgl. auch über Grundsätze der Wasserbeurteilung KRUSE[25b] und GÄRTNER[26].

II. **Epidemiologische Beziehungen des Wassers zu Infektionskrankheiten und Befunde von spezifischen Krankheitserregern im Wasser.** Die Infektion des Menschen (und der Haustiere) von verseuchtem Wasser aus kommt meist durch *Trinkwasser* zustande (Gastro-Intestinal-Katarrhe, Cholera, Typhus, Dysenterie, Milzbrand bei Tieren); ferner durch *Badewasser*, sei es durch direkten Kontakt (trachomartige Augenentzündung bei FEHR[37], gonorrhoische Vulvovaginitis bei BENDIG[172]), oder dadurch, daß unbemerkt kleine Wassermengen in den Mund ge-

langen; endlich auf indirektem Wege durch Waschen von Nahrungsmitteln mit infiziertem Wasser (vgl. S. 265). Literatur über Erzeugung von Gastrointestinalkatarrhen bei Löffler[26a] (S. 616f.); namentlich Kinder in den ersten Lebensjahren erleiden durch mangelhaft filtriertes Flußwasser Verdauungsstörungen (Reincke[38], Meinert[39]). Als Erreger ist in einem Falle (Lartigan[40]) der Bac. pyocyaneus nachgewiesen; Bonjean[41] fand denselben bei 2000 Untersuchungen von Fluß- und Brunnenwasser in 5 Proz. der Fälle und in virulentem Zustand. Ferner könnten hierfür Staphylo- und Streptokokken in Betracht kommen; letztere bisher nur einmal von Landmann[42] nachgewiesen, erstere öfters gefunden (Macé[43], Tils[44], Ullmann[45]), von letzterem Autor auch im Regenwasser (jedoch nur in den ersten, mit Staub reich beladenen Regentropfen). Ferner gehört hierher die durch einen choleraähnlichen Wasservibrio verursachte Lissaboner Epidemie (Camara Pestana & Bettencourt[46]). Bei der Weilschen Krankheit gelang es Jaeger[47a], den Erreger im Flußwasser nachzuweisen; die Keime waren in den Fluß durch die Kadaver der an einer (durch den gleichen Proteus verursachten) Geflügelseuche verendeten Hühner gelangt. — Bei der Cholera ist das Wasser als der wichtigste Infektionsträger, insbesondere für plötzliche explosionsartige Ausbrüche derselben, durch zahlreiche Untersuchungen erkannt, und häufig ist auch der Nachweis des Choleravibrio im Wasser in völlig einwandfreier Weise gelungen; zum ersten Male von Koch[48] selbst im Wasser eines verseuchten indischen Tanks, später im Flußwasser von Altona und Nietleben, ferner u. a. von Nicati & Rietsch[49] im Wasser des Hafens von Marseille, von Lubarsch[50] im Kielraumwasser; betreffend Befunde im Flußwasser vgl. C. Fränkel[51], Müller[52], Schulze & Freyer[53], Wallichs[54], Dunbar[55], „Bericht d. Kais. Gesundheitsamts über das Auftreten der Cholera im Deutschen Reiche 1893“[56], auch in den letztjährigen russischen Epidemien sind öfters positive Befunde im Wasser erhoben worden; vgl. z. B. bei Zlatogoroff[173] (auch inagglutinable Rassen, die erst durch mehrmalige Umzüchtung die spezifischen Serumreaktionen gaben!) und Klodnitzky[174]. Betreffs der häufig gefundenen choleraähnlichen Vibrionen und ihrer sicheren Unterscheidung vom echten Choleravibrio vgl. im speziellen Teil Kapitel „Choleravibrio“*). Seltener sind die Fälle, in denen Typhusbacillen im Wasser in wirklich einwandfreier Weise nachgewiesen wurden; seit Entdeckung der spezifischen Serumreaktion R. Pfeiffers sind nur wenige absolut sichere Fälle bekannt, in denen die gefundenen Bacillen in allen Punkten (inkl. Serumreaktion) dem Typhusbacillus gleichen (Lösener[57], Genersich[58], Kübler & Neufeld[59], B. Fischer & Flatau[60], Kaiser[175], Strötzner[176], Konradi[177]; besonders lange erhalten sich die Typhusbacillen in stagnierendem, schlammhaltigem Wasser; vgl. die Befunde von Bon-

*) Ein interessanter Fall sehr langer Lebensdauer des Choleravibrio im Wasser wird von Zirolia[195] aus Port-Said berichtet; es fanden sich Vibrionen, die alle kulturellen und morphologischen Charakteristika des Choleravibrio hatten (einschließlich des positiven Ausfalles der spezifischen Serumreaktion) in den Trinkwassertanks eines Schiffes, das vor $3^1/_2$ Monaten zur Zeit einer dort herrschenden Choleraepidemie in Calcutta gewesen, von dort nach Glasgow zurückgekehrt und wieder auf der Hinausreise nach Indien begriffen war, ohne daß sich während der ganzen Reise ein Cholerafall an Bord gezeigt hätte!

hoff[178], Springfeld, Graeve & Bruns[179], Tavel[180]). Die älteren Angaben (vollständige Literaturangaben bei Lösener[57]) sind mit großer Reserve zu beurteilen, da die damals bekannten Unterscheidungsmerkmale zur sicheren Diagnose des Typhusbacillus, so wie sie heute gefordert wird, nicht genügten; immerhin verdienen einige der älteren Angaben auch heute noch Vertrauen, so die Fälle von Moers[61], v. Fodor[62], Kamen[63], Schild[64], Jaeger[47b]. Andererseits muß hervorgehoben werden, daß in vielen Fällen geübte Untersucher durchaus negative Ergebnisse hatten (vgl. z. B. R. Pfeiffer[63a], Pfuhl[21c], Banti[65], Weyland[66], Cassedebat[67]); letztere beiden Autoren, sowie Kister[67a] fanden in dem betreffenden infektionsverdächtigen Wasser dafür Bacillen, die dem Typhusbacillus ganz außerordentlich ähnlich waren, sich aber doch mit Sicherheit von ihm unterscheiden ließen; eine Mahnung mehr gegen voreilige positive Deutungen nicht ganz sichergestellter Befunde! Endlich ist auch noch ein Befund von Typhusbacillen im Brunnenwasser ohne anschließende Trinkwasserinfektion zu erwähnen (Konrich[181]); die Brunnen waren allerdings wegen der bestehenden Kontaktepidemie sogleich geschlossen worden. — Der Bac. enteritid. sporogenes, der zu gewissen Verdauungsstörungen in ätiologischer Beziehung steht, ist öfters in verunreinigtem Wasser nachgewiesen (Klein[68]). Tuberkelbacillen sind von Abba[69] im Weihwasser gefunden. — Eine pathogene Abart des Bac. Friedländer wurde von Nicolle & Hébert[70] aus Seineschlamm gezüchtet. — Milzbrandbacillen sind einmal im Schlamm eines Brunnens (in Russland) nachgewiesen, dessen Wasser die Ansteckung einer Hammelherde bewirkt hatte (Diatroptoff[71]). — Hühnercholerabacillen sind in einem Bache, in dessen Umgebung eine Hühnerepizootie entstanden war, von Ott[72] nachgewiesen, doch muß nach dem durchaus negativen Ausfall der Schönwertschen[73] Versuche mit natürlichem Infektionsmodus (wobei das gleiche Wasser bei subkutaner Verimpfung sich drei Wochen lang infektiös zeigte!) es zweifelhaft erscheinen, ob das Trinkwasser als Infektionsträger hierbei eine Rolle spielt. — Bakterielle, oft seuchenartig auftretende Krankheiten wasserbewohnender Tiere sind mehrfach beschrieben: Ernsts[74] Frühlingsseuche der Frösche, Fischseuchen von Charrin[74a], Emmerich, Weibel[75] und Sieber[76], Krebsseuchen (v. Gerl[77]). — Pathogene Anaëroben (Bac. tetani und oedemat. malign.) sind mehrfach im Schlamm aufgefunden worden (Lortet[78]).

III. Verhalten, Lebensfähigkeit und Absterben pathogener Bakterien im Wasser. Eine **Vermehrung** der im Wasser befindlichen pathogenen Keime kann in den meisten Fällen nicht eintreten, teils wegen der allzu weitgehenden Verdünnung der Nährstoffe (Typhusbacillen bedürfen nach Bolton[14] wenigstens 67 mg, Cholerabacillen wenigstens 400 mg organischer eiweißartiger Nährstoffe im Liter!), teils wegen der schädigenden Einwirkung des Lichtes und der Konkurrenz der Wasserbakterien. Letztere sind ihrem besonderen Medium in so vortrefflicher Weise angepaßt, daß sie selbst die in destilliertem Wasser enthaltenen Spuren organischer Stoffe auszunützen und zu enormer Wucherung zu gelangen vermögen. Trotzdem kann unter Umständen Vermehrung eintreten (so z. B. beim Choleravibrio in den Gewässern seiner endemischen Heimat, in Indien); für solche Fälle ist zu bedenken, daß in einem infizierten

Wasser, auch wenn seine Gesamtmasse zu arm an Nährstoff ist, doch an bestimmten Stellen, z. B. an suspendierten Teilen, abgestorbenen Pflanzen u. dgl., in der unmittelbaren Nähe der Einmündung von Abwässern, genügende Ernährungsbedingungen und gleichzeitig ein gewisser Schutz gegen schädigende äußere Einwirkungen vorhanden sein kann (Koch & Gaffky, S. 287).

Viel häufiger als für die Vermehrung sind die Bedingungen für längere **Konservierung** gegeben. Für das Verständnis der hierbei in Betracht kommenden, oft sehr komplizierten Verhältnisse, und zur Erklärung der oft außerordentlich divergierenden Angaben verschiedener Versuchsreihen ist das Studium der mit destilliertem Wasser angestellten Versuche unumgänglich.

Reines destilliertes Wasser (und ebenso reine physiologische Kochsalzlösung) hat eine energische bakterizide Wirkung (Ficker[79]), falls die Bakterien allein (ohne Mitübertragung von Nährbodenteilchen) und nicht in zu großer Menge dem Wasser zugesetzt wurden. In diesem Falle ist, bei Einsaat von Cholerabacillen, der größte Teil der Einsaat schon nach 1 Stunde abgestorben; Absterben sämtlicher Individuen wird selbst bei einer Einsaat von 60000 bis 400000 Keimen pro Kubikzentimeter ausnahmslos zwischen 2 und 3 Tagen, meist aber schon nach 1 Tag, konstatiert. In dichteren Aufschwemmungen (ca. 10 Millionen Individuen per Kubikzentimeter) halten sich die Cholerabacillen wochenlang, bei sehr starker Einsaat (40 bis 60 Millionen Individuen per Kubikzentimeter) sogar über 7 Monate. In solchen Fällen folgt sogar dem in den ersten Tagen beobachteten Absterben zahlreicher Individuen (Auslese!) eine erneute starke Vermehrung (oft über die Ziffer der Einsaat hinaus), die erst später einer allmählichen Abnahme der Keimzahl Platz macht. In gleicher Weise konservierend wirkt auch die Mitübertragung geringer Mengen von Nährmaterial. Selbst die minimalen Mengen verschiedener Substanzen, die das destillierte Wasser beim Stehen in Glasgefäßen aus der Wandung der letzteren aufnimmt, können eine schützende Wirkung ausüben; daher ist die Art des verwendeten Glases für das Resultat von Bedeutung; z. B. hat destilliertes Wasser, welches in Gefäßen aus dem sehr schwer angreifbaren Jenaer Glas stand, eine höhere bakterizide Kraft als solches, das in gewöhnlichen Glasgefäßen aufbewahrt wurde. Aus dem gleichen Grunde steigert auch vorheriges längeres Kochen des Wassers seine konservierende Wirkung, indem beim Kochen mehr Stoffe aus der Glaswand ins Wasser übergehen. Auf der anderen Seite können geringste Mengen von Metall, die das Wasser z. B. aus der Leitung aufgenommen hat, schon deutlich stärkere baktezide Wirkungen entfalten. Diese zuerst durch v. Nägeli[80] entdeckten „oligodynamischen Wirkungen" sind gleichfalls von Ficker an Cholerabacillen sehr eingehend geprüft worden. Es zeigte sich, daß Leitungswasser, welches 10 Stunden lang in der Hausleitung gestanden hatte (Hahn nicht geöffnet!) eine viel stärkere bakterizide Wirkung äußerte als „gelaufenes" Wasser; in ersterem, oligodynamisch wirkenden Wasser waren Cholerabacillen (selbst bei einer Einsaat von 20 Millionen Individuen pro Kubikzentimeter), schon nach 2 Stunden fast sämtlich, und nach 4 Stunden ausnahmslos abgestorben, während im gewöhnlichen Leitungswasser (besonders bei Versuchen mit sterilisierten Wässern) nur eine langsame Abnahme der Keimzahl stattgefunden hatte. Es existiert

sogar eine deutliche Nachwirkung von seiten der Wandung von Gläsern, in denen äußerst verdünnte Kupferlösung (1:50 Millionen) aufbewahrt worden war, und die (nach mehrmaliger energischer Spülung!) aufs neue mit reinem destillierten Wasser gefüllt werden; dieses letztere Wasser erhält deutlich stärkere bakterizide Wirkung als vorher. — Ferner hat das Alter der Kultur einen wichtigen Einfluß; eine jüngere (20-stündige) Kultur (besonders solche von geringer Virulenz) ist viel widerstandsfähiger als eine ältere (5-tägige): dies beruht darauf, daß die osmotischen Störungen, die ja neben dem Nährstoffmangel das wichtigste bakterienfeindliche Moment im destillierten Wasser darstellen, bei jüngeren Bakterienzellen (infolge der größeren Turgorkraft) weit besser ertragen werden als bei älteren. Auch die individuelle Charakteristik des Kulturstamms ist von Bedeutung; einen frisch aus dem Körper isolierten Typhusstamm sah JORDAN[81] im Wasser länger lebensfähig bleiben als eine lange Zeit fortgezüchtete Laboratoriumskultur. Desgleichen ist eine gewisse Angewöhnung möglich (P. FRANKLAND[82]); eine Typhuskultur, die längere Zeit auf mehr und mehr verdünnten Medien gezüchtet worden war, zeigte bei Uebertragung in Wasser eine viel längere Lebensfähigkeit als eine direkt von dem herkömmlichen festen Nährsubstrat abgeimpfte Kultur. — Wenn schon in Versuchen mit destilliertem sterilen Wasser so zahlreiche und scheinbar ganz unscheinbare Umstände das Resultat in ganz wesentlicher Weise modifizieren können, so wird dies noch viel mehr der Fall sein bei Versuchen mit Brunnen- und Flußwasser. Hier treten noch zwei bestimmende Momente hinzu: der Gehalt an gelösten Stoffen, die ihrer verschiedenen chemischen Natur nach wieder im Einzelfall von sehr verschiedener Wirkung sein können, und die Konkurrenz der im Wasser lebenden Mikroorganismen. Was zunächst das Verhältnis zwischen der Menge gelöster Stoffe und dem Gehalt eines Wassers an Saprophyten angeht, so läßt sich (nach TIEMANN-WALTER-GÄRTNERS Handbuch, S. 560) im allgemeinen ein gewisser Parallelismus nicht verkennen; doch ist derselbe für die Verhältnisse der praktischen Begutachtung völlig unverwertbar, und kann man im Einzelfall nie aus dem chemischen Verhalten auf die Keimzahl schließen, und natürlich noch viel weniger auf die Arten der vorhandenen Bakterien. Manche Untersucher (HERAEUS[15]) vermißten jeden Zusammenhang zwischen chemischem und bakteriologischem Verhalten. Dagegen ist es zweifellos, daß neue Zufuhr, selbst sehr geringer Mengen von Nährmaterial, eine bedeutende und zuweilen langandauernde Steigerung des Keimgehalts bedingt (RUBNER[83]); auch beruht hierauf wohl (BRÖDTLER[84]), durch Aufnahme gelöster Stoffe aus der Wandung der Glasgefäße, die so schwierig zu erklärende Vermehrung der Keime in Wasserproben beim Stehenlassen, — im Gegensatz zu den natürlichen Wasseransammlungen (Seen, Flüsse usw.), in denen der Keimgehalt konstant bleibt. Unter den gelösten Stoffen üben die Salze auf den Choleravibrio entschieden einen begünstigenden Einfluß aus, selbst in Mengen bis 1 Proz. NaCl (MASCHEK[85], AUFRECHT[86], TRENKMANN[87]); es ist sogar recht wohl möglich, daß der hohe Salzgehalt des Elbwassers seinerzeit bei der Hamburger Choleraepidemie in dieser Beziehung eine Rolle gespielt hat. Der Typhusbacillus wird nur durch sehr kleine Kochsalzmengen begünstigt; größere Mengen (schon 1 Proz.) wirken ungünstig (LEVI DELLA VIDA[182]). Das Verhältnis der „organischen Verunreinigungen" des Wassers zu den pathogenen Keimen gestaltet sich sehr wechselnd

und kompliziert; beim Vergleich der Versuchsresultate verschiedener Autoren kann man öfters für denselben Bacillus konstatieren, daß er einmal, z. B. in besonders reinem Quellwasser, schnell abstarb und dafür in verunreinigtem Flußwasser lange Zeit lebte — während ein anderer Forscher gerade das umgekehrte Verhalten findet. Die Rolle der organischen Verunreinigungen kann offenbar eine zweifache sein; entweder können sie als Nährstoffe für die Bakterien dienen und sind dann offenbar begünstigend; oder es handelt sich um regressive Stoffwechselprodukte von Saprophyten, und dann werden die im Wasser vorhandenen pathogenen Keime direkt geschädigt.

Belege für den ersteren Fall geben Bolton[14] und Konrádi[183] für den Typhusbacillus, Klett[88] und Gamaleia[89] für den Choleravibrio; letzterer Forscher fand besonders Tyrosin und Pankreassaft von begünstigendem Einfluß auf Cholerabacillen im Wasser, — Substanzen, die (weil in den Faeces enthalten) bei der natürlichen Infektion eine Rolle spielen mögen. Ein treffendes Beispiel für die schädigende Wirkung bakterieller Stoffwechselprodukte liefert Frankland[82]; der Typhusbacillus war (bei 19.0) in reinem Tiefbrunnenwasser 33 Tage lebensfähig, in rohem Themsewasser nur 20—27 Tage; wurde aber das Themsewasser gekocht und dann mit kleinen Mengen Rohwassers reinfiziert, so blieb der Typhusbacillus darin 34—41 Tage lebensfähig, trotz der gleichzeitig stattfindenden außerordentlich starken Vermehrung der Wasserbakterien. Hierher gehört auch die von Hankin[189] festgestellte Tatsache einer bakteriziden Wirkung des Rohwassers indischer Flüsse auf Choleravibrionen; möglicherweise entstehen diese bakteriziden Stoffe unter der Einwirkung des Sonnenlichtes (Kruse[188]). — Ganz allgemein zeigt sich die schädigende Wirkung der Konkurrenz der Wasserbakterien in der Tatsache, daß pathogene Keime in sterilisiertem (bezw. filtriertem) Wasser viel länger lebensfähig bleiben als in Rohwasser; die Tatsache ist nicht ohne praktische Bedeutung, z. B. mit Berücksichtigung der Möglichkeit einer Infektion eines Reinwasser-Reservoirs bei Filteranlagen.

Zu den Faktoren, die ein rasches Absterben pathogener Keime im Wasser unter natürlichen Verhältnissen bewirken, ist nach neueren Untersuchungen auch die Freßtätigkeit der — in den verschiedensten natürlichen Wässern stets vorhandenen — Flagellaten zu rechnen. Emmerich[184] hatte zuerst auf die Tatsache hingewiesen, daß der größte Teil der in Wasser eingebrachten Typhusbacillen schon nach 24 Stunden sich als abgestorben erweist und daß der mikroskopische Nachweis der Bakterienleiber im Innern von Flagellaten gelingt. An der Tatsache selbst ist wohl nicht mehr zu zweifeln; Huntemüller[185] konnte die Aufnahme lebender Bacillen ins Innere der Flagellaten unterm Mikroskop direkt verfolgen, und Fehrs[186] konnte durch vergleichende Versuche mit sterilisiertem (durch Kochen oder Berkefeld-Filter) Wasser einerseits und demselben Wasser nach Reinfektion mit Flagellaten andererseits die deletäre Wirksamkeit dieser letzteren unzweifelhaft nachweisen; während im letzteren — flagellatenhaltigen — Wasser Typhus- und Cholerabacillen schon nach 18 bezw. 6 Tagen nicht mehr nachweisbar waren, vermochten sich dieselben im flagellatenfreien Wasser bis zu 46 bezw. 24 Tagen zu halten. Ganz analoge Resultate hatte Stockvis[187], wenn er bei seinen vergleichenden Versuchen die Protozoen des Wassers durch Cyankalium oder mäßige Erhitzung abgetötet hatte. Ja, der künstliche Zusatz von Bakterien zu einer Wasserprobe gibt oft überhaupt erst ein Mittel an die

Hand, um die in der betreffenden Probe schon vorher aber nur allzu spärlich anwesenden Flagellaten — wie mittels einer Anreicherungsmethode — nachzuweisen. Andererseits aber sind die weitgehenden Schlußfolgerungen, welche EMMERICH aus seiner neuen Beobachtung gezogen hatte, durchaus unberechtigt (KRUSE[188]); daß die Möglichkeit einer Trinkwasserinfektion nach wie vor besteht, das geht schon aus den soeben angegebenen Ziffern hervor; wenn auch ein großer Teil der eingebrachten Bakterien durch die Flagellaten binnen kurzer Zeit vernichtet wird, so bleibt doch eine gewisse Anzahl der Infektionserreger noch genügend lange Zeit (bis mehrere Wochen) am Leben, um die Ansteckung vermitteln zu können; unter gewissen Umständen, nämlich beim Vorhandensein reichlicher Mengen von Nährstoffen (Abwasserverunreinigung) erhalten sich die pathogenen Bakterien sogar trotz Anwesenheit sehr großer Mengen von Flagellaten längere Zeit lebensfähig; dies spricht dafür, daß die Freßtätigkeit der Flagellaten nicht das primäre Moment bei der Vernichtung der Bakterien im Wasser darstellt, sondern wahrscheinlich fallen die Bakterien erst dann den Flagellaten zur Beute, wenn sie schon durch Nährstoffmangel, osmotische Störungen usw. in ihrer vitalen Energie geschädigt sind. Endlich ist die tatsächliche Bedeutung der Trinkwasserinfektion durch so zahlreiche und gesicherte epidemiologische Beobachtungen begründet, daß darüber weiter kein Wort verloren zu werden braucht.

In der Natur spielen außerdem noch die folgenden Momente mit. Die Rolle der Temperatur läßt sich ebensowenig in einfacher Weise formulieren, wie die der chemischen Beschaffenheit. Bruttemperatur (und überhaupt Temperatur oberhalb 20°) kann einerseits bei Anwesenheit reichlichen organischen Materials und Fehlen störender saprophytischer Konkurrenz eine gewisse Wucherung der pathogenen Keime zulassen, andererseits können in sehr reinen, gehaltarmen Wässern die schädigenden Einflüsse des Hungers und der osmotischen Störungen bei 37° gerade viel verschärfter sich geltend machen, als im Zustand latenten Lebens bei niedrigeren Temperaturen. Vergleich zwischen Zimmer- und Brunnentemperatur (20 bezw. 0—10°) läßt erstere als vorteilhafter, insbesondere für die Konservierung von Typhus- und Cholerabacillen erscheinen.

Das Licht übt einen starken bakterienfeindlichen Einfluß aus, insbesondere in den oberflächlichen Schichten (Näheres über Lichtwirkung auf pathogene Keime im Kapitel „Desinfektionslehre“).

Die Rolle, welche das Strömen des Wassers in natürlichen Verhältnissen (Flußläufen) gegenüber den etwa hineingelangten bakteriellen Verunreinigungen spielt, äußert sich vor allem im Sinne einer schon nach ganz kurzer Zeit enormen Verdünnung (BUSCH[190]): die mechanische Bewegung des Strömens selbst soll nach WELEMINSKYS[191] vergleichenden Versuchen an strömenden und ruhenden Nährflüssigkeiten fast allen Bakterien gegenüber (außer Actinomyces und Tuberkelbacillus, die aber hier praktisch nicht in Betracht kommen) wachstumsbegünstigend wirken; dagegen sahen DI MATTEI & STAGNITTA[90] pathogene Keime, an Seidenfaden haftend, im strömenden Leitungswasser rascher absterben als im gewöhnlichen Wasser. Auch vermag die Sedimentierung in ruhendem Wasser (von EMMERICH[91] für Milzbrandsporen direkt nachgewiesen), die pathogenen

Keime relativ rasch den oben genannten schädlichen Einwirkungen des Wassers zu entziehen; im abgesetzten Schlamme sind die Keime dann einer weit längeren Lebensdauer fähig (Diatroptoff[71], Wernicke[92]), vgl. auch oben S. 254 f. über die Befunde von Typhusbacillen unter natürlichen Bedingungen im schlammhaltigen Wasser und im Bodenschlamm. Hier seien ferner die für das Verständnis der Verhältnisse in natürlichen Wasseransammlungen besonders wertvollen Versuche über Lebensfähigkeit pathogener Keime in Aquarien, in denen gleichzeitig höhere Pflanzen und Tiere lebten, angeführt; für Cholerabacillen konnte Hoeber[93] unter diesen der Natur getreu nachgebildeten Bedingungen eine Lebensfähigkeit von nur 10 Tagen feststellen, Wernicke[92] dagegen eine solche von über 3 Monaten, wobei einige Male die Pflanzenteile und besonders regelmäßig der Bodenschlamm erheblich höhere Werte aufwiesen, als das freie Wasser. Ganz analoge Resultate hatte Hoffmann[192] betreffs des Typhusbacillus, der im Aquariumwasser bis zu 2 Monaten, im Schlamm bis zu 3 Monaten lebend gefunden wurde. — Auf der anderen Seite erwies sich in den Versuchen von Jordan, Russell & Zeit[193], sowie von Russell & Fuller[194], in welchen die Bakterien (in sorgfältig gewaschenen Celloidinsäcken in die betr. natürliche Wasseransammlung getaucht) lediglich bezüglich ihres Verhaltens im Wasser selbst untersucht wurden, ohne daß ihnen Schlupfwinkel im Schlamm oder an suspendierten Pflanzenteilen etc. geboten waren, die Lebensfähigkeit derselben nur als sehr begrenzt (3—10 Tage!). Die Anführung der Resultate dieser beiden extremen (und doch jede in ihrer Art den natürlichen Verhältnissen nachgebildeten) Versuchsanordnungen (Aquariumsversuch und Aussetzung in Celloidinsäcken) wird genügen um zu zeigen, wie wechselnd in der Natur die Verhältnisse der Persistenz pathogener Keime im Wasser sein können; praktisch wichtig ist die Tatsache, daß sowohl Cholera- wie Typhusbacillen mindestens mehrere Monate in natürlichen Wasseransammlungen, und insbesondere im Schlamm, sich lebend erhalten können, — eine Tatsache, die sowohl durch das Experiment als auch durch die Befunde unter natürlichen Verhältnissen bewiesen ist und die mit der epidemiologischen Erfahrung im besten Einklang steht. Die Anführung aller einzelnen Resultate der zahlreichen Experimentaluntersuchungen über die Lebensfähigkeit pathogener Bakterien in verschiedenen Wässern erübrigt sich, weil die Resultate — entsprechend der außerordentlichen, im einzelnen gar nicht zu übersehenden Verschiedenheit der Versuchsbedingungen — ganz verschieden ausfallen; hier sei auf die im wesentlichen nur noch historisches Interesse bietende tabellarische Zusammenstellung dieser Resultate in der ersten Auflage dieses Handbuchs (Bd. I, S. 196—198) hingewiesen. Vgl. betr. Literatur (außer den im Text bereits angeführten Autoren): Wolffhügel & Riedel[95], Frankland[96], A. Pfeiffer[97], Hochstetter[98], Karlinski[99], Babes[100], Kraus[101], Gärtner[102], Bobrow[103], Heider[104], R. Koch[105], Cunningham[106], Uffelmann[107], Braem[108], Strauss & Dubarry[94], Hueppe[109 & 112], Griewank[110], Cassedebat[111], Holz[113], Schwarz[114], Frankland & Ward[115], Sirena & Scagliosi[116], d'Espine & Malignac[116a], Gehrke[117], Ledoux-Lebard[118], Démétriadès[119], Bonome[120], Cadéac & Malet[121], R. Pfeiffer[122], Deutsche Pestkommission[123], Vincent[196], Houston[197].

Anhang.

I. Meerwasser ist relativ keimarm und zeigt nur in der Nähe von Kanalausmündungen einen stärkeren Gehalt an Bakterien; in einer Entfernung von mehreren hundert Metern macht sich schon eine sehr erhebliche Selbstreinigung bemerkbar, wobei dieselben Momente wirksam sind, wie bei der Selbstreinigung der Flüsse, und vor allem natürlich die enorme Verdünnung die wichtigste Rolle spielt. Von pathogenen Bakterien ist nur einmal der Choleravibrio im verunreinigten Hafenwasser von Marseille gefunden worden (Nicati & Rietsch[49]). Die Haltbarkeit pathogener Keime im Meerwasser ist ziemlich bedeutend; der Choleravibrio hält sich im sterilisierten Meerwasser mehrere Wochen, bis 81 Tage (Nicati & Rietsch[49], de Giaxa[124]); im rohen Meerwasser beobachtete de Giaxa eine Lebensdauer von nur 4 Tagen, Klein[68b] von über 2 Wochen; letzterer Autor konstatierte hierbei eine Neigung zur Varietätenbildung. Der Typhusbacillus hält sich im rohen Meerwasser nach de Giaxa über 9 Tage (Versuch nicht weiter fortgesetzt), nach Klein bis zu 3 Wochen, und hatte nach dieser Frist noch alle typischen Merkmale (inkl. spezifische Immunitätsreaktion!) bewahrt. Milzbrandsporen bleiben über 1½ Jahr keimfähig (Sirena & Scagliosi[116]); der Staphylococc. pyogen. aur. über 40 Tage (de Giaxa). In nicht zu keimreichem Meerwasser scheint sogar Vermehrung einiger Arten (Typhusbacillen, Staphylokokken) möglich zu sein. — Betr. Austern vgl. S. 272.

II. Natürliche Mineralwässer und künstliche kohlensaure Wässer. Natürliche Mineralwässer sind, an der Quelle selbst entnommen, meist sehr keimarm (Fazio[125], Grandhomme[126], Poncet[127], Malapert-Neuville[128]); nach Füllung in Flaschen kann, durch akzidentelle Verunreinigungen, oft ein erheblicher Keimgehalt zustande kommen (Reinl[129]). [Ueber thermophile Bakterien aus heißen Quellen vgl. S. 89.] Künstliches Selterswasser ist meist sehr keimreich (Sohnke[130], Pfuhl[131], Hochstetter[98]) und enthält oft 10000 und mehr Bakterien pro Kubikzentimeter. Diese große Keimzahl stammt entweder von akzidentellen Verunreinigungen her (Flaschenspülwasser) (Haenle[198]), oder sie kann verursacht sein durch eine vorangegangene starke Vermehrung der Wasserbakterien in dem zur Fabrikation verwendeten Wasser, besonders wenn letzteres nicht mehr ganz frisch ist. Durch die unter starkem Druck stehende CO_2 kommt zwar häufig eine Abnahme der Mikroben zustande (Leone[132], Sohnke[130], Scola & Alessi[133]); doch ist diese Erscheinung keineswegs konstant, da sich die Wirkung nicht auf alle Arten erstreckt (Hochstetter, Scola & Sanfelice[134]). Mit Rücksicht hierauf, sowie angesichts der Tatsache, daß nachweislich Typhusepidemien durch den Genuß verunreinigten Selterswassers entstanden sind (Hellwig[135]), ist das Verhalten pathogener Keime in künstlichen kohlensauren Wässern von ganz besonderem Interesse. Hochstetter fand sporenfreie Milzbrandbacillen schon nach 1 Stunde, Cholerabacillen nach 3 Stunden (und ganz ausnahmslos nach 24 Stunden), Typhusbacillen nach längstens 5 Tagen abgestorben; Milzbrandsporen waren noch nach 5 Monaten lebendig. Dräer[136] fand Cholerabacillen im Selterswasser manchmal noch nach 1 Tage, nie nach 2 Tagen. Das keimtötende Moment ist allein die CO_2; wird dieselbe verjagt, so können sich Cholerabacillen viele Wochen im Selterswasser lebend halten. — Als praktische Folgerung ergibt sich, Selterswasser, von nicht ganz absolut unverdächtiger Provenienz

in Zeiten von Cholera- oder Typhusepidemien stets wohlverschlossen einige Tage bezw. 2 Wochen aufzubewahren, bevor man es trinkt.

III. Eis. Die bedeutende Widerstandkraft pathogener Bakterien gegen Kälte macht es erklärlich, daß Roheis oft einen bedeutenden Keimgehalt hat (C. Fränkel[137], Heyroth[138]). Durch das Gefrieren wird der Keimgehalt zwar vermindert (Bordoni-Uffreduzzi[139], Prudden[140], Abba[199]), und zwar nach letzterem Autor im wesentlichen durch mechanische Ausscheidung der Bakterien, welche sich dann in dem zentralen schneeigen Teil des Eises ansammeln. Doch erhalten sich gerade die pathogenen Keime im Eise lange lebensfähig. Cholerabacillen halten sich im Eis bis zu 8 Tagen, selbst bei Temperaturen bis —20° C hinunter (Abel[141], Renk[142], Weiss[143]). Während der Nietlebener Choleraepidemien kamen mitten im harten Winter (bis —20°) nachweislich Verschleppungen des Choleravirus durch das Saalewasser auf eine Entfernung bis zu 20 Kilometer talwärts vor (Koch[105b]). — Typhusbacillen halten sich im Eis (bei —10°) bis über 100 Tage lebensfähig (Prudden); abwechselndes mehrmaliges Gefrieren und Auftauen ist schädlicher, wirkt aber auch nicht sicher (Montefusco[144]). Conradi[200] und Rommeler[201] fanden häufig im Roheis zahlreiche Paratyphusbacillen, die sich darin bis zu 3 Monaten erhalten können. — Praktisch ist Eis genau nach denselben hygienischen Gesichtspunkten zu beurteilen, wie das Wasser, aus dem es hergestellt worden.

Literatur.

[1] Prestel, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., N. F. Bd. 16, **1872**. — [2] v. Pettenkofer, Arch. f. Hyg., Bd. 12, 269; Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 47. — [3] Loew, Arch. f. Hyg., Bd. 12, 261. — [4] Uffelmann, Berl. klin. Wochenschr., **1892**, Nr. 18. — [5] Bokorny, Arch. f. Hyg., Bd. 20, Nr. 2. — [6] Koenig, ref. Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 4. — [7] Kruse, Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., Bd. 18, 16. — [7a] Rothermundt, Arch. f. Hyg., Bd. 65, 149. — [8] C. Fränkel, a) Deutsche med. Wochenschr., **1889**, Nr. 50; b) ebd., **1892**, Nr. 11; c) Verhandl. d. Deutschen Gesellschaft f. öffentl. Gesundheitspfl., 26. Nov. **1888**. — [9] R. Koch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 393; Bd. 15, 89. — [10] C. Fränkel & Piefke, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 1. — [11] Proskauer, ebd., Bd. 9, 103. — [12] M. Neisser, ebd., Bd. 22, 301, **1896**. — [12a] Ditthorn & Luerssen, Gesundh.-Ingen., 9. Okt. **1909**. — [13] Roth, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., N. F., Bd. 43, Nr. 2. — [14] Bolton, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, **1886**. — [15] Heraeus, ebd., 193, **1886**. — [16] Haegler, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 11, **1893**. — [17] Thoinot, Ann. Pasteur, Bd. 3, 145, **1889**. — [18] v. Chomski, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 130, **1894**. — [19] Hanriot, Ann. d'hyg. publ. et de méd. légale, **1900**, Nr. 5. — [20] Trillat, Ann. Pasteur, **1900**, 444. — [21] Pfuhl, a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 118, **1899**; b) ebd., Bd. 25, 549, **1897**. — [22] Abba, Orlandi & Rondelli, ebd., Bd. 31, 1, **1899** u. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 824, **1897**. — [23] Schill & Renk, Jahresber. d. Gesellschaft f. Natur- u. Heilkunde, Dresden **1895/96**. — [24] Hammerl, Arch. f. Hyg., Bd. 27, **1896**. — [25] Kruse, a) Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., Bd. 19, 113, **1900**; b) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 41, **1894**. — [26] Löffler, „Das Wasser und die Mikroorganismen" in Weyls Handbuch d. Hyg., Bd. 1, Jena **1896**. — [27] Gärtner, a) „Hygiene des Trinkwassers" in Schillings Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung, **1894**. — [28] Plagge & Proskauer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2, 401, **1887**. — [29] Rubner, Arch. f. Hyg., Bd. 11, 365. — [30] Migula, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 8, 353, **1890**. — [31] Schardinger, ebd., Bd. 16, 853, **1894**. — [32] Maul, Münch. med. Wochenschr., **1896**, Nr. 45. — v. Freudenreich, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 102, **1895**. — [34] Moroni, Riforma medica, **1899**, Nr. 10. — [35] Weissenfeld, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 78, **1900**. — [36] Flügge, ebd., Bd. 22, 446, **1896** u. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., Bd. 28, 210. — [37] Fehr, Berl. klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 1. — [38] Reincke, Berichte des Medizinal-Inspektors über die med. Statistik des Hamburger Staates, **1892–1894**. — [39] Meinert, Jahresber. d. Gesellschaft f. Natur- u. Heilkunde, Dresden **1895/96**, 162. — [40] Lartigan, Journ. of exper. Med., **1898**, Vol. 3, 595. — [41] Bonjean, Ann. d'hyg. publ. et méd. légale, **1899**, juillet. —

[43] MACE, ebd., 1887. — [42] LANDMANN, Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 29. — [44] TILS, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, 282, 1890. — [45] ULLMANN, ebd., Bd. 4, 55. 1888. — [46] CAMARA PESTANA & BETTENCOURT, Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, 401, 1894. — [47] JAEGER, a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 525; b) ebd., Bd. 10, 196. — [48] R. KOCH & G. GAFFKY, Cholera-Bericht, Arb. Kais. Ges.-Amt., Bd. 3, 187, 1887. — [49] NICATI & RIETSCH, Revue d'hygiène, 20. mai 1885. — [50] LUBARSCH, Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 43. — [51] C. FRÄNKEL, ebd., Nr. 41. — [52] MÜLLER, Berl. klin. Wochenschr., 1893, 1145. — [53] SCHULZE & FREYER, Zeitschr. f. Medizinalbeamt., 1893, 521. — [54] WALLICHS, Deutsche med. Wochenschr., 1893, 236. — [55] DUNBAR, a) Arb. Kais. Gesundheits-Amt, Bd. 9, 379, 1894; b) ebd., Bd. 10, 160, 1894. — [56] „Das Auftreten der Cholera im Deutschen Reiche während des Jahres 1893“, Arb. d. Kais. Gesundh.-Amts, Bd. 11, 1, 1895. — [57] LÖSENER, ebd., Bd. 11, 207, 1895. — [58] GENERSICH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 241. — [59] KÜBLER & NEUFELD, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 133, 1899. — [60] B. FISCHER & FLATAU, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 329, 1901. — [61] MOERS, Ergänzungshefte zum Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., Bd. 2, 144, 1886. — [62] v. FODOR, Deutsche med. Wochenschr., 1892, 744. — [63] KAMEN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 11, 33, 1892. — [64] SCHILD, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, 373, 1894. — [65] BANTI, Lo Sperimentale, 1891, Nr. 4. — [65a] R. PFEIFFER, Klin. Jahrbuch, Bd. 7, Nr. 2, 1898. — [66] WEYLAND, Arch. f. Hyg., Bd. 14, 374. — [67] CASSEDEBAT, Annales Pasteur, 1890, 625. — [67a] KISTER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, 497, 1897. — [68] E. KLEIN, a) ebd.; b) 24th Annual Report of the Local Government Board, Suppl. 1894—95, 109 ff. — [69] ABBA, ref. Baumgartens Jahresbericht, 1900. — [70] NICOLLE & HÉBERT, Annales Pasteur, 1897, 80. — [71] DIATROPTOFF, ibid., 1893, 286. — [72] OTT, Deutsche tierärztl. Wochenschr., Bd. 2, 297, 1894. — [73] SCHÖNWERTH, Arch. f. Hyg., Bd. 15, 61. — [74] ERNST, Zieglers Beiträge zur path. Anatomie u. allg. Pathologie, Bd. 8, 203, 1890. — [74a] CHARRIN, Compt. rend. soc. biol., 1893, 901. — [75] EMMERICH & WEIBEL, Arch. f. Hyg., Bd. 21, 1, 1891. — [76] SIEBER, ref. Centralb. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 888, 1895. — [77] v. GERL, ref. ebd., Bd. 17, 489, 1895. — [78] LORTET, ref. ebd., Bd. 10, 567. — [79] M. FICKER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 1899. — [80] v. NÄGELI, Neue Denkschr. d. allg. schweiz. Gesellsch. f. d. ges. Naturw., Bd. 33, Abt. 1, 1893. — [81] JORDAN, Medical News, Vol. 67, 337. — [82] P. FRANKLAND, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 393, 1895. — [83] RUBNER, Arch. f. Hyg., Bd. 11, 365. — [84] BRÖDTLER, Inaug.-Diss., Berlin 1891. — [85] MASCHEK, Jahresber. der Oberrealschule zu Leitmeritz 1887. — [86] AUFRECHT, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Bd. 13, 354, 1893. — [87] TRENKMANN, ebd., 313. — [88] KLETT, Inaug.-Diss., Berlin 1893. — [89] GAMALEIA, Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 51. — [90] DI MATTEI & STAGNITTA, Ann. dell' Istitut. d'Igien. sperim., Roma 1889, Vol. 1. — [91] EMMERICH, Münch. med. Wochenschr., 1888, Nr. 18. — [92] E. WERNICKE, Hyg. Rundschau, 1895, 736. — [93] HOEBER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 443, 1895. — [94] STRAUSS & DUBARRY, Arch. de méd. exper. et d'anat. path., T. 1, 5, 1889. — [95] WOLFFHÜGEL & RIEDEL, Arb. Kais. Ges.-Amt., Bd. 1, 455, 1886. — [96] P. FRANKLAND, Proceed. Royal Society 1886, 526; Society of Chemical Industry, Vol. 6, 1887. — P. & G. FRANKLAND, Microorganisms in Water, London 1894; Lancet 31. July 1886. — [97] A. PFEIFFER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 398, 1886. — [98] HOCHSTETTER, Arb. Kais. Ges.-Amt., Bd. 2, 1, 1887. — [99] KARLINSKI, a) Arch. f. Hyg., Bd. 9, 113; b) ebd., 432. — [100] BABES, Virchows Arch., Bd. 99, 152, 1885. — [101] KRAUS, Arch. f. Hyg., Bd. 6, 234, 1887. — [102] GÄRTNER, in Tiemann-Walter-Gärtners Handbuch der Unters. u. Beurteilung d. Wässer, 4. Aufl., Braunschweig 1895. — [103] BOBROW, Inaug.-Diss., Jurjew 1893. — [104] HEIDER, Das österr. Sanitätswesen, 1893, Nr. 31, Beilage. — [105] R. KOCH, a) Berl. klin. Wochenschr., 1885, Nr. 37 a u. b; b) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 120, 1893; c) Mitt. Kais. Ges.-Amt., Bd. 1, 234, 1881. — [106] CUNNINGHAM, Arch. f. Hyg., Bd. 9, 406, 1889. — [107] UFFELMANN, a) Berl. klin. Wochenschr., 1892, 1210; 1893, 916; b) Wien. med. Presse, 1888, Nr. 37. — [108] BRAEM, Zieglers Beitr. zur path. Anatomie u. allg. Pathologie, Bd. 7, 11, 1889. — [109] HUEPPE, ARNOLD, SEITZ, zit. nach [102], 637 u. 640. — [110] GRIEWANK, Inaug.-Diss., Rostock 1882. — [111] CASSEDEBAT, Ann. Pasteur, 1890, 625. — [112] HUEPPE, „Hygien. Beurteilung d. Trinkwassers vom biol. Standpunkt“, Schillings Journal für Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung, 1887. — [113] HOLZ, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 174, 1890. — [114] R. SCHWARZ, Rif. med., 1890, Nr. 117. — [115] FRANKLAND & WARD, Proceed. of the Royal Soc., Vol. 53, 164. — [116] SIRENA & SCAGLIOSI, ibid. 1894, Nr. 104. — [116a] D'ESPINE & MARIGNAC, [117] GEHRKE, zit. nach LÖFFLER, „Das Wasser und die Mikroorganismen“, Th. Weyls Handbuch d. Hyg., Bd. 1, 683, 1894. — [118] LEDOUX-LEBARD, Arch. d. méd. expér., T. 5, 779, 1893. — [119] DÉMÉTRIADÈS, ibid., Bd. 7, Nr. 5, 1895. — [120] BONOME, Rif. med. 1894, 172—174. — [121] CADÉAC & MALET, Compt. rend. acad. sciences, Paris, 9 août 1886.

— [122] R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 357. — [123] Deutsche Pest-Commission, Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 16, 280. — [124] De Giaxa, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 162, **1889**. — [125] Fazio, ref. Baumgartens Jahresber., **1888**, 490. — [126] Grandhomme, zit. nach [102], 493. — [127] Poncet, Compt. rend. soc. biolog., **1889**, Nr. 9. — [128] Malapert-Neuville, Ann. d'hyg. publ. et de méd. légale, T. 17, 193. — [129] Reinl, Wien. med. Wochenschr., **1888**, Nr. 22/23. — [130] zit. nach [98]. — [131] Pfuhl, Deutsche militärärztl. Wochenschr., Bd. 15, Nr. 1, **1886**. — [132] Leone, Arch. f. Hyg., Bd. 4, 168, **1886**. — [133] Scola & Alessi, Estratto d. Bull. d. Reg. Accad. med. Roma, **1889—1890**. — [134] Scola & Sanfelice, ibid. — [135] Hellwig, „Die Typhus-Epidemie in Mainz **1894**“, zit. nach [illegible], 605. — [136] Dräer, Centralbl. für allg. Gesundheitspfl., Bd. 11, 124. — [137] C. Fränkel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 302, **1886**. — [138] Heyroth, Arb. Kais. Ges.-Amt., Bd. 4, 1. — [139] Bordoni-Uffreduzzi, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, 489. — [140] Prudden, Medical Record, **1887**. — [141] Abel, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, 184, **1893**. — [142] Renk, Fortschritte d. Medizin, **1892**, 396. — [143] Weiss, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 192, **1894**. — [144] Montefusco, Riform. med., **1893**, 155. — [145] Bitter & E. Gotschlich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59. — [146] Friedberger, ebd., Bd. 61, Nr. 3, **1908**. — [147] Almquist, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 45, 491. — [148] Troili-Petersson, ebd., Bd. 45 u. Bd. 48. — [149] Gärtner, Klin. Jahrb., Bd. 9, Nr. 2, **1902**. — [150] Pfuhl, Festschr. f. R. Koch, Jena (G. Fischer), **1903**, 75. — [151] Wittneben, Hyg. Rundsch., **1906**, Nr. 16. — [152] Wauschheim, Desinf., Bd. 2, Nr. 9, **1909**. — [153] Vincent, Ann. Inst. Past., **1907**, Nr. 1. — [154] Johnson, Journ. of inf. diseas., Vol. 1, Nr. 2, **1904**. — [155] Papasotiriou, Arch. f. Hyg., Bd. 41, 204, **1902**. — [156] Winslow & Hunnewell, Journ. of med. research., Vol. 8, Nr. 3, **1902**. — [157] Kaiser, Arch. f. Hyg., Bd. 52, 121, **1905**. — [158] Houston, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 37, Nr. 1—3, **1905**. — [159] Dienert, Ann. Inst. Pasteur, **1905**, Nr. 9. — [160] Gautié, ebd. Nr. 2. — [161] Vincent, ebd., Nr. 4. — [162] Prescott, ref. Baumgartens Jahresber., **1904**, 425. — [163] Thresh, „Water and water examination“, London **1907**. — [164] Savage, Journ. of hyg., Vol. 5, 146. — [165] Guiraud & Mandoul, Ann. Inst. Past., **1908**, Nr. 11. — [166] Petruschky & Pusch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, 304, **1903**. — [167] Christian, Arch. f. Hyg., Bd. 54, 386, **1906**. — [168] Eijkman, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 37, Nr. 5, **1906**. — [169] Bulir, Arch. f. Hyg., Bd. 62, 1. — [170] Harrison & van der Leck, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 22, 547, **1909**. — [171] Kruse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59. — [172] Bendig, Münch. med. Wochenschr., **1909**, 1846. — [173] Zlatogoroff, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 48, Nr. 5. — [174] Klodnitzky, ref. ebd., Bd. 43, 220. — [175] Kaiser, Deutsche Vierteljahresschr. f. öffentl. Ges., **1907**, Nr. 2. — [176] Strötzner, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 38, 1. — [177] Konradi, ebd., Bd. 39, 2. — [178] Bonhoff, ebd., Bd. 33, Nr. 6, **1903**. — [179] Springfeld, Graeve & Bruns, Klin. Jahrb., Bd. 12, **1904**. — [180] Tavel, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 33, **1903**. — [181] Konrich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 208. — [182] Levi della Vida, Ann. Igien. speriment., T. 19, Nr. 3, **1909**. — [183] Konradi, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 36, Nr. 2, **1905**. — [184] Emmerich, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel, Bd. 8, Nr. 1, **1904**. — [185] Huntemüller, Arch. f. Hyg., Bd. 54, Nr. 2. — [186] Fehrs, Hyg. Rundschau, **1906**, Nr. 3. — [187] Stockvis, Arch. f. Hyg., Bd. 71, Nr. 1. — [188] Kruse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, 61. — [189] Hankin, Ann. Inst. Pasteur, **1896**, 51. — [190] Busch, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 16, Nr. 4—6, **1906**. — Weleminsky, ebd., I. Abt., Bd. 42, Nr. 3—4, **1906**. — [192] Hoffmann, Arch. f. Hyg., Bd. 52, Nr. 2, **1904**. — [193] Jordan, Russell, & Zeit, Journ. of inf. diseas., Vol. 1, Nr. 4, **1904**. — [194] Russell & Fulller, ibid., **1906**, Suppl. Nr. 2. — [195] Zirolia in M. A. Ruffer, Scientific reports by membres of the medical staff, Sanitary Maritime & Quarantine Council of Egypt., Alexandria **1906**. — [196] Vincent, Rev. d'hyg., T. 28, 545. — [197] Houston, Metropolitan water Board. Reports on research work; ref. Bull. Inst. Pasteur, T. 7, 676, **1909**. — [198] Haenle, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 40, Nr. 5, **1905**. — [199] Abba, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, 285, **1903**. — [200] Conradi, Münch. med. Wochenschr., **1909**, 909. — [201] Rommeler, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, 886.

U. Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien in Nahrungsmitteln.

Das Vorhandensein krankheitserregender Bakterien in Nahrungsmitteln kann auf sehr verschiedene Weise zustande kommen; folgende Hauptfälle lassen sich unterscheiden:

1. Saprophyten, die gewöhnlich oder doch sehr oft normalerweise sich in den betr. Nahrungsmitteln finden, aber nur in kleiner Menge, und unter solchen Umständen ganz unschuldig sind; durch besondere Verhältnisse hat eine sehr starke Wucherung derselben stattgefunden und kommen toxische Effekte zustande. Hierher gehören alle jene meist leichten Gastricismen nach Genuß verdorbener Nahrungsmittel; ferner gewisse Fälle von Fleischvergiftung sowie FLÜGGES[1] toxische peptonisierende Bakterien der Kuhmilch.

2. Pathogene Bakterien, die sowohl für die Schlachttiere als für den Menschen infektiös sind, können mit Fleisch und Milch kranker Tiere auf den Menschen übertragen werden. Hierher gehören die Tuberkulose-Uebertragung durch Milch, die Milzbrandübertragung durch Fleisch milzbrandiger Tiere, die Erzeugung von Streptokokken-Gastroenteritis durch Milch von Kühen mit infektiösen Eutererkrankungen, sowie gewisse Formen von Fleischvergiftung, besonders nach septischer Endometritis der Kühe.

3. Die Erreger einer Anzahl der wichtigsten menschlichen Infektionskrankheiten können gelegentlich, durch Verunreinigung, in die Nahrungsmittel gelangen und sich gelegentlich sogar darin vermehren. Entweder kann diese bakterielle Verunreinigung nur direkt seitens der mit den Nahrungsmitteln hantierenden erkrankten Personen erfolgen (Diphtherie, Scharlach); oder die Infektion kann indirekt durch ein vorher bereits verseuchtes Milieu erfolgen, insbesondere durch verdächtiges Wasser, das zur Spülung verwendet wurde oder das auch betrügerischerweise behufs Fälschung hinzugesetzt wurde. Bei indirekter Infektion (Cholera, Typhus, Dysenterie) sind natürlich die Gelegenheiten zur Infektion weit zahlreicher und entziehen sich weit leichter der Kontrolle.

Von großer Bedeutung für alle jene Fälle, in denen die krankheitserregenden Bakterien in den Nahrungsmitteln wirklich zur Wucherung gelangen, ist der Einfluß der Temperatur; Wärme begünstigt die Bakterienwucherung. Hierdurch erklären sich manche jahreszeitliche Differenzen in der Verbreitung gewisser Infektionskrankheiten; so z. B. das gehäufte Auftreten von Gastricismen und Dysenterie im Spätsommer, und ganz besonders das fast ausschließliche Vorkommen der (durch Toxinbildner in der Milch bewirkten) Cholera infantum in der heißen Jahreszeit. In ähnlicher Weise lassen sich auf diesen Infektionsmodus auch gewisse örtliche Differenzen im Auftreten mancher Infektionskrankheiten zurückführen, indem je nach den Gewohnheiten der Bevölkerung, und insbesondere je nach der sehr wechselnden Sorgfalt und Sauberkeit in der Behandlung der Nahrungsmittel, die Chancen für die Verseuchung von Nahrungsmitteln mehr oder minder große sind. —

Spezielle Betrachtung einzelner wichtiger Nahrungsmittel.

I. **Milch- und Molkereiprodukte** (Butter, Käse usw.). Die normalerweise in der Kuhmilch vorkommenden Bakterien teilt man nach FLÜGGES[1] Vorgang, zweckmäßig in 3 Gruppen ein: 1) die aëroben Milchsäurebakterien, welche die spontane Säuerung der Milch veranlassen, bilden keine Sporen und sterben schon bei ganz kurzdauerndem Kochen der Milch ab; pathogene Wirkungen kommen ihnen nicht zu; 2) die anaëroben Buttersäurebacillen, sporenbildend, durch 1-stündiges Kochen der Milch mit Sicherheit abzutöten; einige von ihnen sind Toxinbildner; doch kommen sie praktisch als

Krankheitserreger nicht in Betracht, da sie die Milch in sehr sinnfälliger Weise und unter Entwicklung üblen Geruchs derartig zersetzen, daß sie als Nahrungsmittel von niemandem genommen werden würde; 3) die aëroben peptonisierenden Bakterien, welche äußerst widerstandsfähige Sporen bilden und selbst einer mehrstündigen Erhitzung auf 100° Trotz bieten; die Zersetzung der Milch erfolgt, besonders in den ersten Stadien, in sehr wenig sinnfälliger Weise, so daß eine solche Milch, besonders wenn leicht geschüttelt, ein durchaus normales Aussehen behält und unbedenklich genossen wird; trotzdem kann eine solche, scheinbar ganz unveränderte Milch, schwere toxische Effekte im Darmkanal auslösen. Vereinzelte Exemplare dieser peptonisierenden Bakterien finden sich fast in jeder Milch, in die sie wahrscheinlich aus den Kuhexkrementen beim Melken geraten; Giftwirkungen aber entstehen erst, wenn nach intensiver Vermehrung dieser einzelnen Individuen eine große Zahl der giftigen Bakterienleiber aufgenommen wird; auch sind nur gewisse Arten Toxinbildner. Flügges Angaben sind im wesentlichen von Weber[3] bestätigt worden.

Die Kuhmilch enthält meist schon im Euter selbst ziemlich viele Bakterien (v. Freudenreich[1a]); doch kann der Keimgehalt in einzelnenen Abschnitten der Milchgänge sehr verschieden sein (Lux[1b]); wodurch sich vielleicht manche Widersprüche in den Angaben über den Keimgehalt frisch gemolkener Milch erklären. Was die Herkunft dieser im Euter gefundenen Bakterien angeht, so stammen dieselben größtenteils aus den Zitzengängen („galaktogene" Infektion), welche stets bakterienhaltig befunden wurden (v. Freudenreich, Uhlmann[2], d'Heil[2a]); doch scheint auch hämatogene Infektion vom Darm aus möglich zu sein (Steiger[2b]); endlich handelt es sich bei den im Euter gefundenen Bakterien auch oft um Residuen eines entzündlichen Prozesses — z. B. Streptokokkenbefunde bei scheinbar ganz gesunden Kühen mehrere Wochen nach Kalben oder Abort oder Euterentzündung —; so erklärt sich auch wohl die häufig beobachtete isolierte Lokalisation in einzelnen Teilen des Euters. Im Sinne einer akzidentellen Verunreinigung vonseiten des Zitzenkanals spricht auch die Tatsache, daß die ersten Portionen des Gemelkes die bakterienreichsten sind, während die letzten Portionen die geringste Keimzahl aufweisen. Ueber Streptokokkenbefunde in der Milch vgl. ferner bei Holst[6], Jäger[7], Beck[8], Rabinowitsch[9], Kaiser[6a], Müller[6b], Brüning[7a]; in mehreren Fällen handelte es sich um pathogene Arten oder solche, die nach Agglutinabilität und Hämolyse pathogenen Stämmen nahe standen. Virulente Staphylokokken wurden von Kudinow[4], Herr & Beninde[5], Laschtschenko[5a] in Milch und Milchproduktion gefunden.

Ein einziges Mal ist der Milzbrandbacillus in Butter nachgewiesen (Bonhoff[10]); die Infektionsquelle konnte nicht ermittelt werden. Ein für Menschen und Versuchstiere sehr pathogenes toxisches coliähnliches Bakterium ist von Gaffky[11] beschrieben; es stammte aus den Faeces der an hämorrhagischer Enteritis leidenden Kuh. Hierher gehört ferner der Bac. enteritid. Gärtner, den E. Klein[11] ziemlich häufig in Milch, besonders aus ländlichen Distrikten, nachweisen konnte.

Von größter Bedeutung ist endlich die zuerst von der Royal Malta-Fever-Commission[10a] festgestellte und seitdem auch von anderen Seiten vielfach bestätigte Tatsache, daß der Erreger des Malta-

fiebers sehr häufig in der Milch infizierter Ziegen und anderer Haustiere, und zwar während längerer Zeit und in ungeheurer Menge ausgeschieden wird; man gewinnt eine richtige Vorstellung über die Bedeutung dieses Infektionserregers, wenn man hört, daß, seitdem in der englischen Besatzung Maltas überhaupt keine Ziegenmilch mehr genossen wird (die früher fast die ganze Milchversorgung ausmachte!), die Zahl der Erkrankungsfälle an Maltafieber auf 10 Proz. der in den Vorjahren üblichen Ziffern gesunken ist!

Im Vordergrunde des Interesses steht das häufige Vorkommen des Tuberkelbacillus in der Kuhmilch und den aus derselben gewonnenen Molkereiprodukten. Positive Befunde in der Milch sind erhoben von Bollinger[12], May[13], Stein[14], Bang[15], Hirschberger[16], Fiorentini[17], Friis[18], Schroeder[19], Smith & Schroeder[20], Obermüller[21], Petri[22], Buege[23], Rabinowitsch[9], Jaeger[7], E. Klein[24], Bech[8], Nocard[25], Délépine[26], Ravenel[27], Kühnau[28], Knuth[29], Tonzig[30], Santori[31], Nonewitsch[32], Rabinowitsch & Kempner[33], Anderson[31a], Hess[32] u. a. m. Vgl. insbesondere die zusammenfassende Uebersicht bei Rabinowitsch[33a].

Die relative Frequenz der positiven Befunde in der Milch variiert zwischen etwa 5,5 Proz. ([23a]) und 67 Proz. ([33]) und ist im Mittel in Preußen etwa 10 Proz. Nach Ostermann[54a] werden in den öffentlichen Schlachthäusern Preußens bei etwa 12—15 Proz. aller Rinder tuberkulöse Prozesse beobachtet, wovon etwa $^1/_2$—4 Proz. (im Mittel 1 Proz.) Eutertuberkulose. Diese enormen Differenzen erklären sich aus der Verschiedenheit des untersuchten Materials, insbesondere nach der Beteiligung solcher Kühe, die mit Eutertuberkulose behaftet waren. Von letzterer war schon seit den ersten Versuchen bekannt, daß sie eine ganz besonders große Gefahr für die Infektion der Milch mit Tuberkelbacillen darbietet; wie massenhaft unter solchen Umständen die Tuberkelbacillen in die Milch übergehen können, sieht man daraus, daß Knuth[29] solche Milch selbst bei Injektion von $^1/_{100\,000}$ ccm noch infektiös fand! Ostertag[29a] berichtet sogar über Infektiosität solcher Milch in billionfacher Verdünnung! Ein einziges mit Eutertuberkulose behaftetes Stück Vieh genügt, — selbst in einem sehr großen Stalle, wo in der Mischmilch eine sehr starke Verdünnung zustande kommt, den gesamten Milchbestand einer großen Molkerei zu infizieren (O. Müller[29b]). Nächst der Eutertuberkulose sind dann die Fälle von generalisierter Tuberkulose (auch bei völligem Freisein des Euters) zu fürchten; auch ist zu bemerken (Herr & Beninde[34]), daß beide Kategorien der soeben genannten gefährlichsten Fälle nicht immer schnell zum Tode führen und sogar einige Zeit unbeachtet bleiben können. Die meisten früheren Autoren nahmen an, daß eine wirkliche Infektionsgefahr nur von Kühen mit generalisierter und Eutertuberkulose drohe, und daß das Vorkommen von Tuberkelbacillen in der Milch bei lokalisierter innerlicher Tuberkulose jedenfalls relativ selten sei. Demgegenüber zeigten nun neuere Versuche von Rabinowitsch[9], Kempner & Rabinowitsch[33], daß Tuberkelbacillen in der Milch häufig, sowohl bei beginnender Tuberkulose ohne nachweisbare Eutererkrankung, als auch sogar bei klinisch-latenter, nur durch die Tuberkulinprobe angezeigter Tuberkulose vorkommen; auch Ostertag[34a], de Jong[35], Smit[35a] und Moussu[35b] hatten unter letzteren Bedingungen gelegentlich positive Resultate. Andererseits konnte Rabinowitsch[3] in sogen. „Kindermilch“, aus Molkereien stammend, die sich der Tuber-

kulinprobe bedienten, nie Tuberkelbacillen nachweisen. — Auch in sämtlichen, aus infizierter Milch hergestellten Molkereiprodukten (Magermilch, Buttermilch, Sahne, Butter) können sich Tuberkelbacillen finden; am stärksten sind Butter und Zentrifugenschlamm infiziert; ein Beweis für die besonders große Gefährlichkeit des letzteren ist, nach Ostertag [34b], die in den letzten Jahren enorm gestiegene Häufigkeit der Schweinetuberkulose, die sich durch die mehr und mehr gebräuchlich gewordene Verfütterung des Zentrifugalschlammes an Schweine erklärt. — Unter den Molkereiprodukten ist besonders die Butter Gegenstand eingehender Untersuchungen geworden. Die Resultate der einzelnen Untersuchungen zeigen, je nach der verschiedenen Provenienz der Butter, selbst bei dem gleichen Autor, sehr große Verschiedenheiten. So hatten Rabinowitsch [36a] (1. Untersuchung), Schuchardt [37], Abenhausen [38], Bonhoff [10], Baumgarten [39], Herbert [40] (126 Untersuchungen!), Markl [41], durchaus negative Ergebnisse; andererseits fand Petri [22] in 33 Proz. der Fälle echte Tuberkelbacillen, und Obermüller [21b] und Rabinowitsch [36b] (2. Untersuchung) konnten gar in Butter aus einer und derselben Produktionsquelle (große Berliner Butterhandlung) ausnahmslos, in 100 Proz. der Fälle, echte Tuberkelbacillen nachweisen. Weitere positive Befunde stammen von Brusaferro [42], Roth [43], Hormann & Morgenroth [44], Gröning [45], Korn [46], Weissenfels [47], Ascher [48], Coggi [49], Hellström [50], Herr & Beninde [34]. Letztere Autoren geben als annähernden Durchschnittswert für die Frequenz der Verseuchung von Butterproduktionsstellen 13 Proz. an. — Auch in der Margarine sind in einem ziemlich starken Prozentsatz der Fälle echte Tuberkelbacillen nachgewiesen (Morgenroth [51], Annett [52]); dieselben stammen entweder aus der zur Fabrikation verwendeten Zentrifugen-Magermilch oder aus den im Rindsfett eingeschlossenen Lymphdrüsen. Auf letzterem Wege erklären sich wohl auch die von Rabinowitsch [9] in dem als Butterersatz empfohlenen Präparat „Sana" gefundenen echten Tuberkelbacillen; vgl. Polemik mit Michaelis [53]. Auch im Kefyr und im Quarkkäse sind Tuberkelbacillen gefunden worden. — Ueber die eigenartige Technik und die Schwierigkeiten dieser Untersuchungen von Molkereiprodukten auf Tuberkelbacillen, sowie über die Unterscheidung der echten Tuberkelbacillen von ähnlichen säurefesten Stäbchen vgl. Bd. II, Kap. Tuberkulose. — Die Bedingungen der Haltbarkeit von Tuberkelbacillen in den Molkereiprodukten wurden zuerst von Heim [54] ermittelt; er konstatierte, daß sich Tuberkelbacillen (aus Reinkulturen stammend) in Milch 10, in Molken und Käse 14, in Butter 30, in Quark aber nur 2 Tage lebensfähig erhalten können. Gasperini [55] will Tuberkelbacillen in Butter noch nach 120 Tagen virulent gefunden haben, doch zeigte sich vom 30. Tage ab Verminderung der Virulenz. Laser [56] hingegen sah schon vom 6. Tage ab Verminderung der Zahl der Tuberkelbacillen und vom 12. Tage ab definitives Verschwinden derselben. Die Differenzen erklären sich wahrscheinlich durch Verschiedenheiten im Alter, Konservierungszustand und Säuerung der Butter, indem in alter sauer gewordener Butter rascheres Absterben eintritt (Hellström [51a]). Bei der Käsebereitung zugesetzte Tuberkelbacillen sah Harrison [57] 40 bis 104 Tage am Leben bleiben (je nach der verschiedenen Sorte und Bereitung). Praktisch kommt die Infektionsgefahr durch Käse nicht sehr in Betracht, da der Käse meist erst 4 Monate nach der Bereitung genossen wird.

An der überaus weiten Verbreitung von TB. in Milch und Molkereiprodukten kann demnach kein Zweifel sein, und in der Tat wurde

früher ganz allgemein, und wird auch jetzt noch seitens mancher Forscher die tuberkelbacillenhaltige Milch als eine der hauptsächlichsten Infektionsquellen der menschlichen Tuberkulose angesehen. Da kamen im Jahre 1901 die aufsehenerregenden Mitteilungen R. Kochs[3] über die tatsächlichen Verschiedenheiten des Erregers der menschlichen und der Rindertuberkulose, sowie über den negativen Ausfall der Rinderimpfungen mit dem Typhus humanus; auf diese experimentellen Beweise und auf epidemiologische Beobachtungen gestützt, gelangte damals R. Koch zu der Schlußfolgerung, daß die Rindertuberkulose als Infektionsquelle für die menschliche Tuberkulose praktisch nicht in Betracht kommt und jedenfalls an Bedeutung ganz außerordentlich hinter der vom tuberkulösen Menschen drohenden Infektionsgefahr zurücksteht; insbesondere konnte R. Koch im Jahre 1908 auf dem Washingtoner Tuberkulose-Kongreß (Pannwitz[12a]) hervorheben, daß noch nie ein Fall von Lungenphthise — (und $^{11}/_{12}$ aller tuberkulösen Erkrankungen beim Menschen betreffen die Lunge!) — mit Sicherheit auf den Typ. bovinus zurückgeführt werden konnte (vgl. auch bei Dieterlen[12b] & Kitasato[13a]); aus Drüsen- und Darmtuberkulose beim Menschen sind zwar in einer Anzahl von Fällen TB. vom Typ. bovinus gezüchtet worden, besonders im Kindesalter (Weber[50a], Weber & Taute[50b], Weber & Baginsky[50c], Kossel[51a], (Fibiger & Jensen[51b], Henke[51c], Lewis[53a]); doch auch selbst hier überwiegt ganz bedeutend die Infektion mit dem Typ. humanus (Gaffky[53b]).

Nun haben ja die Gegner der R. Kochschen Anschauung eingewendet, daß weder der pathologisch-anatomische, noch der bakteriologische Befund beim tuberkulös erkrankten Menschen etwas gegen die Entstehung der menschlichen Tuberkulose durch Infektion mit Rinderbacillen beweise, da die Eintrittspforte der Infektion oft an einer ganz anderen Stelle gelegen sei als der primär erkrankte Herd (supponierte Entstehung der Lungentuberkulose durch Infektion vom Darm aus!) — und da andererseits die beiden Typen des TB. nur Standortsmodifikationen seien, und leicht ineinander übergeführt werden können. Mit beiden Einwänden hatten wir uns schon an früheren Stellen dieses Abschnitts (S. 179 ff. u. 168 f.) auseinanderzusetzen und haben ihre Unhaltbarkeit nachgewiesen. Hier möchten wir nur nochmals auf die quantitativen Verhältnisse der Infektionschancen beim Genuß von Milch perlsüchtiger Kühe zurückkommen, wie sie von Flügge und seinem Schüler Ostermann[54a] ins rechte Licht gesetzt worden sind. „Berücksichtigt man, daß die Eutertuberkulose, — die ja für die Infektion der Mischmilch, wie sie zum Verkauf gelangt, in erster Linie in Betracht kommt — im Mittel in etwa 1 Proz. der Fälle vorkommt, so wird ein TB.-Gehalt von 1000 TB. pro Kubikzentimeter für die Mischmilch schon ziemlich hoch gegriffen sein; aber erst 400 Millionen TB. stellen (beim Pflanzenfresser, der gegen Typ. bovinus viel empfänglicher ist als der Mensch) die bei einmaliger Verfütterung sicher wirksame Dosis dar, — und bei 50mal wiederholter Verfütterung von ca. 800000 TB. ist der Erfolg noch immer unsicher. Von solchen Mengen ist es aber nicht wahrscheinlich, daß sie häufig dem Menschen zugeführt werden, und daher können Milch und Molkereiprodukte keine bedeutende Rolle in der Epidemiologie der Tuberkulose spielen. Damit stimmen auch die Resultate der vergleichenden Statistik zwischen Milchgenuß und Tuberkulosefrequenz. Aus der Sammelforschung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes (Weber[50a]

geht hervor, daß unter 360 Personen, die nachweislich rohe Milch tuberkulöser Kühe getrunken, nur 2 sichere und 12 zweifelhafte Fälle von leichter Halsdrüsentuberkulose beobachtet wurden, während die übrigen 346 Personen (darunter 36 Kinder) ganz gesund geblieben waren.

Andererseits zeigt die Tuberkulose in manchen Ländern eine enorme Verbreitung, in denen überhaupt keine Kuhmilch zur Säuglingsernährung verwendet wird (sei es des hohen Preises wegen oder weil die Kuhmilch dort ganz fehlt), wie z. B. in Japan, Grönland, Türkei, in Alexandrien (Heymann [54b]). Endlich ergibt die Sammelforschung von Speck [54c] an erwachsenen Phthisikern über die in ihrer frühesten Kindheit stattgefundene Ernährung, daß in 73 Proz. der Fälle die Ernährung mit Frauenmilch erfolgt war.

Die ganze Frage nach der Bedeutung der tuberkelbacillenhaltigen Kuhmilch für die Entstehung der menschlichen Tuberkulose muß also nach allen den sorgfältigen Nachprüfungen der letzten 10 Jahre durchaus im Sinne von R. Koch beantwortet werden, nämlich daß dieser Infektionsmodus — obzwar gelegentlich insbesondere bei Kindern vorkommend — dennoch gegenüber den anderen Infektionswegen praktisch ganz und gar zurücktritt. — So viel über die Bedeutung der in der Milch vorkommenden Krankheitserreger des milchenden Tieres für die menschliche Pathologie!

Außerdem können in die Milch gelegentlich auch durch Verunreinigung (beim Melken oder durch das zur Spülung verwendete oder auch betrügerischerweise zugesetzte Wasser) die Erreger einiger der wichtigsten menschlicher Infektionskrankheiten gelangen; hier sind insbesondere Typhus, Cholera, Scharlach, Diphtherie, Pocken zu nennen. Epidemiologische Erfahrungen bei Almquist [58], Schlegtendal [59], von Freudenreich [60], Goyon Bouchereau & Fournial [61], Freeman [62]. — E. Klein [63] und Eyre [63] gelang je einmal der Nachweis echter Diphtheriebacillen in Marktmilch. — Rohe Milch ist für Cholerabacillen kein geeigneter Nährboden (Cunningham [64], Uffelmann [65], Weigmann [66], Friedrich [67], Hesse [68], Kolle, Friedel, Kutscher & Meinicke [77a]); Vermehrung findet meist gar nicht oder doch nur in den ersten Stunden statt; dann beginnt rasch fortschreitendes Absterben, das bei 15—20° meist schon nach 12 Stunden, bei 37° sogar schon nach 6—8 Stunden beendet ist; doch können noch nach 2 Tagen (Basenau [69]) und selbst in saurer geronnener Milch (nach Hesse [68] sogar wochenlang) Cholerabacillen gefunden werden; in Buttermilch sind Cholerabacillen einige Stunden haltbar (Kister [70]). Die bakterizide Wirkung der rohen Milch versagt gegenüber resistenteren Keimen (wie z. B. Typhus- und Ruhrbacillen) und ist überhaupt sehr vergänglicher Natur; nach wenigen Stunden (und selbst bei Aufbewahrung auf Eis nach 24 Std.), sowie selbstverständlich sofort beim Kochen geht die bakterizide Wirkung verloren (B. Meyer [77b], Rosenau & Mc Coy [77c]). Typhus- und insbesondere Paratyphus- sowie Diphtheriebacillen vermehren sich in roher Milch (Kersten, Stockvis [77e]). Ueber Paratyphusinfektionen nach Genuß milchhaltiger Speisen (Crême etc.) vgl. bei Vagedes [77f] und Prigge & Sachs-Müke [77g]. Gekochte Milch ist ein guter Nährboden für Cholerabacillen (außer, wenn die Dauer des Kochens zu lang war, z. B. 3 Stunden — Hesse [68]); auch beträgt die Lebensfähigkeit bis zu 10 Tagen und mehr. — Typhusbacillen halten sich in roher, und selbst in spontan gesäuerter Milch lange lebensfähig, bis 3—4 Monate (Cantley [71],

Bolley & Field[72]); Bassengel[72] fand sichere Abtötung der Typhusbacillen bei einem Säuregrade von 0,3—0,4° Soxhlet und einer Einwirkungsdauer von 24 Stunden, betreffs Buttermilch sind divergierende Angaben zu verzeichnen; nach Bolley & Field[72] Lebensdauer bis zu 3 Monaten, nach E. Fränkel & Kister[73] und Rubinstein[72c] nur wenige Tage; möglicherweise spielten Artverschiedenheiten der konkurrierenden Saprophyten dabei eine wichtige Rolle. — In Butter und Käse sterben Cholera- und Typhusbacillen rasch ab, nach 1 bis mehreren Tagen (Weigmann & Zirn[74], Rowland[75]), doch fand Bruck[72b] Typhusbacillen in Butter bis zu 27 Tagen lebend. — Diphtheriebacillen zeigen in roher Milch üppiges, in sterilisierter nur beschränktes Wachstum (Schottelius[76]); umgekehrte Angaben bei Montefusco[77]; letzterer Autor fand sie in Butter 2 Tage lebensfähig.

II. **Fleisch.** Betreffs der Uebertragung des Milzbrands durch Fleisch und bezüglich der verschiedenen Fleischvergiftungen vgl. im speziellen Teil und insbesondere die zusammenfassende Uebersicht von Hübener[78]. Das Fleisch tuberkulöser Schlachttiere (sofern dasselbe frei von Perlsuchtknoten) ist nur bei sehr hochgradiger Allgemeininfektion als gefährlich anzusehen (Peuch[78], Steinheil[79], Kastner[80a], Westenhöffer[81a]); auch das (zuweilen zur Wurstbereitung verwendete) Blut kann infektiös sein (Bollinger[81]). Bei lokalisierter Tuberkulose hingegen ist das Fleisch nur selten infektiös und enthält höchstens spärliche TB. (Bang[15], Kastner[80a], Galtier[82], Perroncito[83], Mac Fadyan[84], van der Sluys[85], Bongert[85]). In Würsten können sich TB. bis zu 5 Monaten virulent erhalten (Tonzig[81b]). — Auf gebratenem Fleisch (vor Austrocknung geschützt) halten sich Cholerabacillen wenigstens 8 Tage lebensfähig (Uffelmann[65]).

In Konserven finden sich öfters vereinzelte Bakterien (E. Pfuhl[81c]; doch ist Auftreibung der Büchsen kein absolut sicheres Zeichen stattgehabter bakterieller Verunreinigung, da Gasentwicklung auch in sicher sterilen Büchsen ohne Mitwirkung von Mikroben durch Einwirkung der organischen Säuren der Bazillen auf die Eisenblechwandung der Büchse stattfinden kann (E. Pfuhl[81c]).

III. **Fische, Kaviar, Austern.** Die Hypothese der Vermittlung der Lepra durch Fische ist wohl jetzt allgemein aufgegeben und sei daher nur der Vollständigkeit halber erwähnt. In Gegenden, wo Fische roh verzehrt werden (z. B. in Japan), könnte die Möglichkeit einer Cholerainfektion durch Fische aus verseuchtem Wasser in Betracht kommen (Dönitz[86]); auf frischen Fischen sah Friedrich Cholerabacillen 2 Tage, auf geräucherten 1 Tag (Uffelmann 4 Tage) lebend bleiben. Im Kaviar beobachtete C. Fränkel[87] eine Lebensdauer des Choleravibrio von 2 Tagen, Friedrich[67] von 3—6 Tagen; bei Aufbewahrung im Eisschrank, wie dies bei den Händlern üblich, erhalten sich die Bacillen noch länger (vgl. Bericht des Wiener hygienischen Instituts[88]).

Im Gewebe lebender gesunder Fische finden sich keine Bakterien, doch geht die Einwanderung derselben in das Fischfleisch sehr rasch vor sich (H. Bruns[98a]); Fische, die sogleich nach dem Kochen in steriles Papier eingewickelt waren, halten sich über 9 Tage tadellos. In rohem käuflichen Fischfleisch sind schon bei gewöhnlicher Temperatur zahl-

reiche Bakterien — hauptsächlich Bact. coli und Proteus — enthalten; dieselben Bakterien finden sich auch, und zwar in starker Vermehrung begriffen, in Fischen, die in gewöhnlicher Weise gekocht sind, und es ist daher nicht unbedenklich, besonders im Sommer, Fischfleisch länger als 24 Stunden zum Genuß zu konservieren (Ulrich[99]). Konstansoff[100] hat das „Fischgift" genau untersucht und findet dasselbe, ähnlich dem „Wurstgift", als ein filtrierbares wasserlösliches, nicht hitzebeständiges (schon bei 45—50° zerstörbares) Nervengift; das „Fischgift" ist aber nicht etwa ein spezifisches Produkt einer bestimmten Bakterienart, sondern es ist ein Produkt aus den Anfangsstadien des Fäulnisprozesses — (daher gerade in äußerlich unverdorben aussehenden Fischen auftretend!) — und verdankt seine Entstehung gewissen Umständen, nämlich einer gleichmäßigen Durchsetzung des ganzen Fisches mit Fäulnisbakterien, wie sie unter natürlichen Verhältnissen durch Infektion der Fische mit Fäulnisbakterien auftritt und auch künstlich durch Injektion von solchen hervorgerufen werden kann; bei dem gewöhnlichen Verlauf der Fäulnis hingegen, wo in verschieden tiefen Schichten des Fischfleisches gleichzeitig ganz verschiedene Phasen der Fäulnis verlaufen, kommt es nicht zur Bildung des „Fischgiftes", bzw. dasselbe wird sogleich weiter zerstört. Eckersdorff[101] berichtet über eine durch Paratyphusbacillen hervorgerufene Fischvergiftung.

Austern aus verunreinigtem Wasser (in der Nähe von Kanalausmündungen) scheinen insbesondere für die Verbreitung von Typhus in Betracht zu kommen. Eingehende Erhebungen über die Verhältnisse an englischen Küsten im 24th Report of the Local Government Board 1894/95[89]; epidemiologische Erfahrungen ferner bei Chantemesse[90], Newsholme[91] und Horcicka[92], Remlinger[102], Neumann[103], Vivaldi & Rodella[104]. Allerdings ist der Nachweis von Typhusbacillen in solchen verdächtigen Austern meist nicht gelungen; positive Befunde nur je einmal bei Mosny[93], E. Klein[89] und Sacquépée[102], sowie einmal in Muscheln von Buchan[105], negative von Sabatier, Ducamp & Petit[94], Herdman & Boyce[95a] (vgl. auch [92]); doch ist dies in Anbetracht der außerordentlichen Schwierigkeit der Untersuchung wohl zu verstehen. Dagegen sind alle Autoren über die lange Lebensdauer der in Austern experimentell eingeimpften Typhusbacillen einig (12—20 Tage; vgl. die obigen Autoren und E. Klein[89], nach Foote[96] sogar 30 Tage); zuweilen ist beobachtet, daß die Typhusbacillen in der Auster sich länger halten als im Seewasser; jedenfalls ist ihre Lebensdauer länger als der Zeitraum, der gewöhnlich zwischen Entnahme aus dem Austernpark und Konsum liegt. Glücklicherweise scheint es, daß infizierte Austern durch Verweilen in reinem stets erneuertem Seewasser binnen wenigen Tagen von den pathogenen Keimen befreit werden können (vgl. [95b]). — Auch Cholerabacillen bleiben in Austern bis 18 Tage lebend (Wood[97]). —

Echte Choleravibrionen (auch durch Pfeiffersche Reaktion verifiziert!), sowie choleraähnliche Vibrionen wurden von Remlinger & Nouri[106] und Ibrahim[107] in Konstantinopel während der Choleraepidemie im Jahre 1908 nachgewiesen. — Neben Uebertragungen spezifischer Infektionen (Typhus und Cholera) kommen übrigens durch Austern und Muscheln auch einfache Gastroenteritis und schwerere allgemeine Intoxikationen vor; hierfür sind folgende bakteriologische Be-

funde bemerkenswert. Aus Miesmuscheln hat Lustig[98] einen toxischen Bacillus gezüchtet, ferner konnten Galeotti & Zardo[108] in eßbaren Meerschnecken an der österreichischen Küste (Murex bradatus), die schwere Vergiftungserscheinungen (mit hämorrhagischen und ikterischen Symptomen) hervorgerufen hatten, einen der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie angehörigen Bacillus nachweisen, der filtrierbare Toxine liefert und im Tierversuch einen ähnlichen Symptomenkomplex mit besonders schwerer Läsion der Leber (Tiberti[109]) bewirkt.

Leider gibt die bakteriologische Untersuchung der Austern noch keine Handhabe, um etwa vorhandene Vergiftungsgefahr sicher vorauszusehen; insbesondere genügt das bloße Vorhandensein von Bact. coli nicht, um Austern als verdächtig zu erklären, da dasselbe im Magensaft der Austern normalerweise in großer Zahl vorkommt und da selbst in den bestgelegenen (vor jeder Verunreinigung, soweit sich übersehen läßt, geschützten) englischen Austernbänken in 93 Proz. der Fälle Bakterien nachgewiesen werden konnten, die sich in nichts vom Bact. coli aus menschlichem Darm unterschieden (Houston[110]).

IV. **Eier** könnten für die Verbreitung der Cholera in Betracht kommen; Wilms[111] wies nach, daß Cholerabacillen leicht, binnen 15 bis 24 Stunden, in das Innere der Eier einwandern können, wenn z. B. die Eischale mit Choleradejekten beschmutzt war oder wenn die Eier in infiziertem Häcksel verpackt waren. Aehnliches wurde von Lange[112] für Typhus- und Colibacillen beschrieben und ist von Saprophyten schon lange bekannt, insbesondere von Anaëroben, die schon im Genitalkanal des Huhnes in das Ei einzuwandern scheinen (Schottelius[76b]). Nach Sachs-Müke[113] wandern Ruhrbacillen zwar nicht durch die völlig intakte Eischale, aber durch feinste Sprünge ins Innere des Eies ein und vermögen sich darin bis zu 17 Tagen lebend zu erhalten. In einem frischen Hühnerei ist einmal auch der Bac. pyocyan. nachgewiesen (Artault[114]).

V. **Brot und anderes Gebäck.** Klebrig- und Schleimigwerden des Brotes ist nach Uffelmann[65] auf Bakterien der Heubacillengruppe zurückzuführen. Cholerabacillen halten sich auf Scheiben von frischem Roggenbrot, wenn uneingehüllt der Luft ausgesetzt, wenigstens 1 Tag, wenn gut in Papier eingewickelt bis zu 3 Tagen, unter der Glasglocke vor Verdunstung geschützt bis über 1 Woche (Uffelmann[65]). Auf Konditorwaren sah Friedrich[67] Absterben nach längstens 24 Stunden, nur auf Biskuitkonfekt erst nach 1—4 Tagen.

VI. **Gemüse und Früchte.** Die Gefahr, daß durch Gemüse von Rieselfeldern Typhus verschleppt werden könne, scheint nur gering zu sein, da keinerlei einschlägige Tatsachen berichtet sind; auch konnten Grancher & Deschamps[115] sowie Remlinger & Nouri bei Besprengung des Bodens mit Typhusbacillenaufschwemmung nie Eindringen der Bacillen in die Pulpa der Pflanzen konstatieren, obgleich die Keime in den Boden bis 50 cm tief eindrangen. Dagegen haften die Typhusbacillen an der Außenfläche solcher Pflanzen so fest, daß sie auch durch kräftiges Abspülen nicht entfernt werden können (Clauditz[117a]). Pyocyaneus vermag übrigens nach Ellrodt[117] durch kleinste Wurzelverletzungen ins Innere von Bohnenpflanzen einzudringen. Auch ist sehr wohl Infektion seitens etwa zum Spülen des Gemüses verwendeten verseuchten Wassers zu fürchten; auf Blumenkohl halten sich Cholerabacillen 1—3 Tage (Uffelmann[65]). Das Verhalten der Cholerabacillen

auf Früchten ist sehr eingehend untersucht (Kaiserliches Gesundheitsamt[116], Friedrich[67], Lawrinowitsch[117]); auf Fruchtfleisch erfolgt im allgemeinen rasches Absterben; doch bleiben die Bacillen auf süßen Kirschen, Birnen und Gurken einige Tage lebensfähig, und Melonen scheinen sogar einen guten Nährboden darzustellen. Auf der Oberfläche der Früchte vermögen sich die Bacillen viele Tage lebend zu erhalten, wenn nur die schädigenden Einflüsse der Austrocknung und des Lichtes nicht einwirken können; sogar Fäulnis und Schimmelbildung scheint sie nicht zu stören.

Sehr häufig finden sich Colibacillen auf Obst und Gemüse, und zwar in unreinlichen Verkaufsstellen etwas häufiger, was Ressel[118] als Beweis fäkaler Verunreinigung (?) ansieht. — Sehr bemerkenswert sind die Forschungen Metschnikoffs[119] über die ätiologische Rolle von Bac. proteus bei der Sommerdiarrhöe der Kinder in Paris: mit Reinkulturen ließ sich am Schimpansen und am säugenden Kaninchen ein choleraähnliches Krankheitsbild reproduzieren; der Erreger zeigt, besonders im Sommer, intensives saprophytisches Wachstum auf Gemüse, Salat, Trauben etc.; dies erklärt die Sommerakne der Säuglingsdiarrhöen. — Durch Toxinwirkung sind auch die in den letzten Jahren mehrfach beobachteten Massenvergiftungen nach Genuß von Gemüse, Konserven zu erklären (Belser[120], Gatekunst[121], Rolly[122]); letzterer Autor vermochte Partyphusbacillen als Erreger nachzuweisen.

VII. Verschiedene Getränke und Tabak. In Weinen verschiedenster Sorte sterben Cholerabacillen sehr rasch, binnen 5—20 Minuten ab (vgl. [67] und [116], sowie Pick[123]); letzterer Autor fand sogar in Mischungen von Wein und Wasser, selbst im Verhältnis von 1:3, Absterben binnen weniger Minuten, und glaubt dies als einfaches prophylaktisches Mittel in Cholerazeiten empfehlen zu sollen. Sogar der, viel widerstandsfähigere, Typhusbacillus stirbt in Wein binnen 10 Minuten bis 3 Stunden (Sabrazès[124 a] und Mercandin), im Apfelwein (von mindestens 2 Proz. Azidität) binnen 2—18 Stunden ab. — In Bier erfolgt das Absterben des Choleravibrio gleichfalls rasch, spätestens nach 24 Stunden (Weyl[124]; vgl. [116] und [67]). Maßgebend ist hier, wie beim Wein, nicht der Alkohol, sondern die Azidität. Die Möglichkeit der Verbreitung von Typhus durch Flaschenbier ist dagegen nicht von der Hand zu weisen, da Lentz[127] und Sachs-Müke[128] die Typhusbacillen in dünnem Bier bis zu 2—5 Tagen ihre Lebensfähigkeit erhalten sahen, und auch die Infektionsgelegenheit gegeben ist, indem in niederen Herbergen leere Bierflaschen oft — anstelle von Nachtgeschirren — zur Aufnahme des Urins dienen (!). — Von verschiedenen Erfrischungsmitteln (Sirup, Likör), die dem Trinkwasser zugesetzt werden, fand Gorini[105] nur Tamarinden-, Anis- und Mistralikör wirksam (in 10-proz. Lösung Absterben der Cholerabacillen binnen 5 Minuten); die übrigen waren indifferent oder sogar wachstumsbegünstigend. —

In Kakao und Teeaufguß schwacher Konzentration (1-proz.) können Cholerabacillen bis 1 Woche leben; in 4-proz. Teeaufguß erfolgt jedoch Absterben schon nach 1 Stunde, in 6-proz. Kaffee nach 2 Stunden, bei Zufügung von Milch oder Cichorie erst nach 5 Stunden (Friedrich[67]).

Auf trockenem Tabak und Zigarren ist stets rasches Absterben (längstens nach 7 Stunden) beobachtet ([67] und [102]); nach Wernicke[126] erfolgt das Absterben sogar rascher als bei Antrocknung auf Deckgläschen; aber auch auf feucht gehaltenen Zigarren und in Schnupf-

tabak Absterben binnen 24 Stunden; hierbei sind Azidität und Konkurrenz von Saprophyten wirksam.

Literatur.

I. Milch- und Molkereiprodukte. [1] Flügge, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, **1895**. — [1a] v. Freudenreich, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 10, 401, **1902**; Bd. 13, **1904**. — [1b] Lux, ebd., Bd. 11, No. 6/7, **1904**. — [2] Uhlmann, ebd., I. Abt., Orig., Bd. 35, 224, **1903**. — [2a] d'Heil, ebd., II. Abt., Bd. 16, Nr. 7/9, **1906**. — [2b] Steiger, ebd., I. Abt., Bd. 35, Nr. 3. — [3] R. Koch, Dtsche med. Wochenschr., **1901**. — [3a] Weber, Arb. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 18, 108. — [4] Kudinow, Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 2, 149. — [5] Herr & Beninde, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 152, **1901**. [5a] Laschtschenko, ref. Baumgartens Jahresber., **1901**, 31. — [6] Holst, ebd., **1895**, 52. — [6a] Kaiser, Arch. f. Hyg., Bd. 56, **1906**. — [6b] Müller, ebd. — [7] Jaeger, Hyg. Rundschau, **1899**, Nr. 16. — [7a] Brüning. Jahrb. f. Kinderheilk., III. Folge, Bd. 52, Nr. 1. — [8] Beck, Dtsche Zeitschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., **1900**, 430. — [9] Rabinowitsch, Dtsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 26. — [10] Bonhoff, Hyg. Rundschau, **1900**, 913. — [10a] Reports of the Commission . . . for the investigation of Mediterranean Fever, London (Harrison) **1905**. — [11] Gaffky, Dtsche med. Wochenschrift, **1892**, 297. — [11a] E. Klein, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38, 4. **1905**. — [12] Bollinger, Aerztl. Intelligenzblatt, **1880**, 409. — [12a] Pannwitz, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 44. — [12b] Dieterlen, Tb.-Arb. d. Kais. Ges.-Amts, Nr. 10 (Lit.), **1910**. — [13] May, Arch. f. Hyg., Bd. 1, 121. — [13a] Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, **1909**. — [14] Stein, Inaug.-Diss., Berlin **1894**. — [15] Bang, Dtsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 17, 1; Congrès d'hygiène et de démographie, London **1891**. — [16] Hirschberger, Dtsches Arch. f. klin. Med., Bd. 44, 500. — [17] Fiorentini, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 698. — [18] Friis, Dtsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 19, 115 u. Bd. 20, 195. — [19] Schroeder, ref. Baumgartens Jahresber., **1894**, 729. — [20] ebd., **1893**, 744. — [21] Obermüller, a) Hyg. Rundschau, **1895**, 877; b) ebd., **1897**, 712. — [22] Petri, Arb. Kais. Gesundh.-Amt, Bd. 14, 1. — [23] Buege, Inaug.-Diss., Halle **1896**. — [24] E. Klein, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 111. — [25] Nocard, Les tuberculoses animales, Paris **1895**. — Nocard & Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux, Paris **1898** (Masson). — [26] Délépine, zit. nach [33]. — [27] Ravenel, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, 525. — [28] Kühnau, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 448, **1900**. — [29] Kunth, ebd., Bd. 28, 448. — [29a] Ostertag, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1904**, No. 1. — [29b] O. Müller, Beil. z. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38, 51, **1906**. — [30] Tonzig, [31] Santori, [32] Nonewitsch, ref. ebd., Bd. 29, 955, **1901**. — [31a] Anderson, Journ. of inf. diseas., Vol. 5, 107, **1908**. — [32a] Hess, Journ. of the Americ. med. Assoc., Vol. 52, Nr. 13, **1909**. — [33] Rabinowitsch & Kempner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 137; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 289, **1899**. — [33a] Rabinowitsch, Zeitschr. f. Tiermed., **1904**, Nr. 3/4; ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, Nr. 8/9; Bd. 37, Nr. 23/25. — [34] Ostertag, a) Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1899**, Nr. 9 u. 10; b) ref. Baumgartens Jahresber., **1893**, 768; **1894**, 728. — [35] de Jong, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 46, 213. — [35a] Smit, ebd., Bd. 49, Nr. 1. — [35b] Moussu, ref. ebd., Bd. 35, 779 und Bd. 39, 40. — [36] Rabinowitsch, a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 90, **1897**; Dtsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 32; b) ebd., **1899**. — [37] Schuchardt, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 354, **1897**. — [38] Abenhausen, Inaug.-Diss., Marburg **1900**. — [39] Baumgarten, Baumgartens Jahresber., **1896**. — [40] Herbert, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, Nr. 10/11, **1900**. — [41] Markl, Wiener klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 10. — [42] Brusaferro, ref. Baumgartens Jahresber., **1890**. — [43] Roth, Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1894**, 521. — [44] Hormann & Morgenroth, Hyg. Rundschau, **1898**, 217 u. 1081. — [45] Gröning, Centralzeitung f. Veterinär-, Viehmarkt- u. Schlachthof-Angelegenheiten, **1897**, Nr. 14/15. — [46] Korn, Arch. f. Hyg., Bd. 36, 57. — [47] Weissenfels, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 48. — [48] Ascher, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32. — [49] Coggi, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 836. — [50] Hellström, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 542. — [50a] Weber, Dtsche med. Wochenschr., **1906**, 1980. — [50b] Weber & Taute, Tb.-Arb. d. Kais. Ges.-Amt, Nr. 6, **1907**. — [50c] Weber & Baginsky, ebd., Nr. 7. — [50d] Weber, ebd., Nr. 10, **1910**. — [51] Morgenroth, Hyg. Rundschau, **1899**, Nr. 22. — [51a] Kossel, Zeitschr. f. Tb., Bd. 8, Nr. 2, **1906**. — [51b] Fibiger & Jensen, Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 4. — [51c] Henke, Arb. a. d. path. Inst., Tübingen, Bd. 6, Nr. 2, **1908**. — [52] Annett, Lancet, **1900**, 159. — [53] Michaelis, Dtsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 30. — [53a] Lewis, Journ. exper. med., Vol. 12, 82, **1910**. — [53b] Gaffky, Tuberculosis, Bd. 6, 437, **1907**. — [54] Heim, Arb. Kaiserl. Gesundh.-Amt, **1899**. — [54a] Ostermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, Nr. 3. — [54b] Hey-

MANN, ebd., Bd. 48, 1904. — [54c] SPECK, zit. ebd. — [55] GASPERINI, ref. Baumgartens Jahresber., 1890. — [56] LASER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 10, 153. — [57] HARRISON, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 310. — [58] ALMQUIST, Dtsche Vierteljahresschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 21, 327. — [59] SCHLEGTENDAL, ebd., 1900, Nr. 2. — [60] v. FREUDENREICH, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 240. — [61] GOYON, BOUCHEREAU & FOURNIAL, Revue d'hygiène et de police sanit., 1892, Nr. 11. — [62] FREEMAN, Med. Record, 1896, 28 march. — [63] E. KLEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 111. — [63a] EYRE, Brit. med. Journ., 1899, Bd. 2, 586. — [64] CUNNINGHAM, Arch. f. Hyg., Bd. 12, 133. — [65] UFFELMANN, Berl. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 48. — [66] WEIGMANN, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, 786, 1894. — [67] FRIEDRICH, Arb. Kaiserl. Gesundh.-Amt, Bd. 8, 465. — [68] HESSE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 238, 1894. — [69] BASENAU, Arch. f. Hyg., Bd. 23, 170. — [70] KISTER, ref. Münch. med. Wochenschrift, 1898, Nr. 22. — [71] CANTLEY, Local Government Report, 1897, Suppl. — [72] BOLLEY & FIELD, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 4, 881, 1898. — [72a] BASSENGE, Dtsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 38/39. — [72b] BRUCK, ebd., Nr. 26. — [72c] RUBINSTEIN, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 35, Nr. 3—6. — [73] E. FRÄNKEL & KISTER, Münch. med. Wochenschr., 1898, 197. — [74] WEIGMANN & ZIRN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15, 286, 1899. — [75] ROWLAND, Brit. med. Journ., 1895, Bd. 1, 1392. — [76] SCHOTTELIUS, a) Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, 897, 1896; b) Arch. f. Hyg., Bd. 34, 219, 1899. — [77] MONTEFUSCO, ref. Baumgartens Jahresber., 1896, 224. — [77a] KOLLE, FRIEDEL, KUTSCHER & MEINICKE, Klin. Jahrb., Bd. 13, 1904. — [77b] B. MEYER, ref. Baumgartens Jahresber., 1903, 991. — [77c] ROSENAU & MC COY, Journ. med. research., Vol. 18, 165. — [77d] KERSTEN, Arb. Kaiserl. Gesundh.-Amt, Bd. 30, 341, 1909. — [77e] STOCKVIS, ref. Hyg. Rundschau, 1909, Nr. 9. — [77f] VAGEDES, Klin. Jahrb., Bd. 14, Nr. 5. — [77g] PRIGGE & SACHS-MÜKE, ebd., Bd. 21, 225.

II. Fleisch. [78] PEUCH, ref. ebd., 1888, 211. — [78a] HÜBENER, „Fleischvergiftungen u. Paratyphusinfektion", Jena (G. Fischer) 1910. — [79] STEINHEIL, Münch. med. Wochenschr., 1889, Nr. 40/41. — [80] KASTNER, a) ebd., 1892, Nr. 20; b) ebd., Nr. 34/35. — [81] BOLLINGER, ebd., 1893, Nr. 50. — [81a] WESTENHOEFFER, Berl. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 45/46. — [81b] TONZIG, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 37, 466, 1905. — [81c] PFUHL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, 121, 1904. — [81d] PFUHL & WINTGEN, ebd., Bd. 52, 145, 1905. — [82] GALTIER, ref. Baumgartens Jahresber., 1891, 787; 1892, 696; 1893, 744. — [83] ref. ebd., 1892, 697. — [84] PERRONCITO, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 11, 429, 1892. — [85] VAN DER SLUYS, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 149, 1900. — [85a] BONGERT, Arch. f. Hyg., Bd. 69, 263, 1909.

III. Fische, Kaviar, Austern. [86] DÖNITZ, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 405. — [87] C. FRÄNKEL, Hyg. Rundschau, 1892, Nr. 22. — [88] Bericht des Wiener bakteriol. u. hygien. Instituts, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 336. — [89] 24th Annual Report of the Local Government Board, 1894/95, Suppl., London 1896. — [90] CHANTEMESSE, zit. ebd. (am Ende). — [91] NEWSHOLME, Brit. med. Journ., 1896, Bd. 2, 639. — [92] HORCICKA, Wien. med. Wochenschr., 1900, Nr. 2/3. — [93] MOSNY, Revue d'hygiène et de police sanit., T. 21, 1056. — [94] SABATIER, DUCAMP & PETIT, C. r. de l'acad. d. scienc., Paris, T. 125, 685. — [95] HERDNEAU & BOYLE, Proceed. of the Royal Society, Vol. 64, 239, 1899. — [96] FOOTE, Medical News, 1895, 23 march. — [97] WOOD, Brit. med. Journ., 1896, Bd. 2, 466, 759, 852. — [98] LUSTIG, Archiv. p. l. science mediche, Vol. 12, 17. — [98a] H. BRUNS, Arch. f. Hyg., Bd. 67, Nr. 2, 1908. — [99] ULRICH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, Nr. 1, 1906. — [100] KONSTANSOFF, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 38, Nr. 17/18, 1906. — [101] ECKERSDORFF, ref. ebd., Bd. 43, Nr. 6/8. — [102] REMLINGER, Rev. d'hyg., 1902, 872. — [102a] SACQUÉPÉE, ibid., 575. — [103] NEWMAN, The Practitioner, 1904. — [104] VIVALDI & RODELLA, Hyg. Rundschau, 1905, Nr. 4. — [105] BUCHAN, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 44, 270, 1909. — [106] REMLINGER & NOURI, C. r. soc. biol., T. 64, Nr. 13, 1908. — [107] IBRAHIM, La Presse méd., 1908, Nr. 34. — [108] GALEOTTI & ZARDO, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, 593, 1902. — [109] TIBERTI, Lo sperimentale, Vol. 56, No. 3. — [110] HOUSTON, Orig.-Bericht, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 37, Nr. 4—6, 1905.

IV. Eier. [111] WILMS, Hyg. Rundschau, 1894, Nr. 22. — [112] LANGE, Arch. f. Hyg., Bd. 62, Nr. 3, 1907. — [113] SACHS-MÜKE, ebd., 229, 1907. — [114] ARTAULT, C. r. soc. biolog., 1893, 78.

V. —

VI. Gemüse und Früchte. [115] GRANCHER & DESCHAMPS, Arch. de physiol. norm. et pathol., 1893, 33. — [115a] REMLINGER & NOURI, C. r. soc. biol., T. 67 et 68, 1909 et 1910. — [116] Veröffentl. d. Kaiserl. Gesundh.-Amts, 1892, Nr. 42. — [117] LAWRINOWITSCH, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 333. — [117a] CLAUDITZ, Hyg. Rundschau, 1904, 865. — [117b] ELLRODT, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 9, Nr. 17, 1902. — [118] RESSEL, Diss., Berlin 1907. — [119] METSCHNIKOFF, Bull. de l'acad. de méd., Paris, 23 nov. 1909. — [120] BELSER, Arch. f. Hyg., Bd. 54, 107. — [121] GATE-

KUNST, Viertelj. f. gerichtl. Med., Bd. 38, Nr. 2, **1909**. — [122] ROLLY, Münch. med. Wochenschr., **1906**, 1798.

VII. Verschiedene Getränke und Tabak. [123] PICK, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, 293, **1892**; Arch. f. Hyg., Bd. 19, 51. — [124] WEYL, Dtsche med. Wochenschr., **1892**, Nr. 37. — [124a] SABRAZÈS & MERCANDIER, Ann. Inst. Past., **1907**, 312. — [125] GORINI, ref. Baumgartens Jahresber., **1893**, 369. — [126] WERNICKE, Hyg. Rundschau, **1892**, Nr. 21. — [127] LENTZ, Klin. Jahrb., Bd. 11, **1903**. — [128] SACHS-MÜKE, ebd., Bd. 18, Nr. 3, **1908**.

V. Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien in der unmittelbaren Umgebung der Menschen.

I. In der Wohnung spielt zunächst die Luftinfektion eine bedeutsame Rolle, worüber bereits früher eingehend verhandelt ist. Hier sei nur nochmals darauf hingewiesen, wie schwierig, ja unmöglich in praxi oft die Unterscheidung zwischen Luft- und Kontaktinfektion ist; dies gilt besonders von dem Vorkommen pathogener Bakterien im Wohnungsstaub, wobei zuweilen die Uebertragung auf beiden Wegen, häufiger jedoch nur durch Kontakt möglich ist. Des Zusammenhangs halber und um eine kritische Würdigung der einzelnen Fälle nach den genannten beiden Gesichtspunkten der Uebertragung zu ermöglichen, sind alle Beobachtungen über das Vorkommen von Krankheitserregern im Staube bewohnter Räume im folgenden zusammengestellt; betreffs der durch Luftuntersuchungen gewonnenen Befunde vgl. oben S. 235f.

Am eingehendsten sind diese Verhältnisse für den Tuberkelbacillus untersucht. CORNET[1a] wies nach, daß Tuberkelbacillen sich im Staube von Räumen, die von Phthisikern bewohnt sind, nur dann vorfinden, wenn die betreffenden Patienten mit ihrem Sputum leichtsinnig umgehen (Ausspucken auf den Fußboden usw.); in Räumen dagegen, deren Bewohner ihren Auswurf stets in zweckentsprechende Spuckschalen entleeren, und wo jede Verspritzung und Verstreuung des Sputums vermieden wird, fanden sich keine Tuberkelbacillen. Nachprüfungen durch KRÜGER[2], KIRCHNER[3] und HANCE[4] bestätigten die CORNETschen Befunde, wobei sich gleichzeitig herausstellte, daß die Infektionsgefahr nicht einmal so groß war, als ursprünglich, nach CORNET, zu erwarten gewesen; KIRCHNER fand nur ein einziges Mal TB., und zwar auf dem Nachttisch, wo das Spuckglas gestanden hatte! Auch WAGNER[4a] konnte in einer Tuberkulose-Heilstätte unter 40 untersuchten Staubproben nur 3mal TB. nachweisen, wobei es sich jedesmal um grobe Verunreinigungen seitens unvorsichtiger Patienten handelte. KELSCH[5] hatte sogar bei Untersuchung des Fußbodenstaubes in französischen Kasernen nur negative Befunde; desgleichen KUSTERMANN[6] in einem von zahlreichen Phthisikern bewohnten Gefängnis. Weitere positive Befunde wurden erhoben von KRÜGER[6a], CADÉAC & MALET[7], BOLLINGER[7a], ENDERLEN[7b], KASTNER[7c], MOOR[8], KUSTERMANN[8a], HERON und CHAPLIN[9], MILLER[10] (? — nur durch mikroskopische Untersuchung festgestellt!), MAXIMOWITSCH[11] (im Dielenstaub russischer Krankenhäuser in 43 Proz. der Fälle!). VOLLAND[12] glaubt sogar in dem durch Tuberkelbacillen infizierten Fußbodenstaub die wichtigste Ansteckungsquelle für die Tuberkulose (zumal die tuberkulöse Erkrankung der Halsdrüsen im Kindesalter) zu sehen. Im Staube von Eisenbahnwagen wurden TB. zuerst von PRAUSNITZ[13], und zwar in relativ geringer Menge ge-

funden; derselbe Autor stellte später fest, daß schon die vor der Abfahrt übliche gewöhnliche Reinigung genügt, um die TB. zum Verschwinden zu bringen; auch Petri[14] fand im Schlafwagenstaub nur in 3 Proz. der Fälle TB., und konnte überdies nachweisen, daß die Verunreinigung durch Bakterien um so häufiger war, je niedriger die Klasse der Eisenbahnwagen (am meisten in den vierten, am wenigsten in der ersten Klasse). Von Sputumproben, die in öffentlichen Gebäuden und Tramwagen gesammelt waren, finden Bissell & Orr[17] ca. 6 Proz. tuberkelbacillenhaltig. — Aus den in den letzten Jahren von Flügges[15] Schülern angestellten Versuchen geht jedoch deutlich hervor, daß der größte Teil der genannten positiven Befunde nur für Kontakt-, nicht aber für Luftinfektion in Betracht kommen kann. Zwei parallele Versuchsreihen (Heymann[16]), in denen an den gleichen Stellen einmal nach der Cornetschen Versuchsanordnung der Staub mittels feuchter Schwämmchen abgerieben wurde, ein anderes Mal jedoch nur der lose aufliegende flugfähige Staub mit einem feinen Pinsel abgestäubt wurde, ergaben für letztere (allein für Luftinfektion in Betracht kommende) Anordnung dreimal weniger positive Befunde als nach dem ursprünglichen Verfahren Cornets. Dazu kommt weiterhin, daß ein großer Teil der Entnahmestellen dem Kontakt seitens des Patienten ausgesetzt war, und daß mithin die TB. an diese Stellen ebensowohl durch direkte oder indirekte Berührung, als durch Luftübertragung gelangt sein konnten. An Stellen, die vor direkter Verunreinigung geschützt waren, fand E. Gotschlich[16] selbst in Räumen mit starkem Menschenverkehr unter 90 Proben flugfähigen Staubes kein einziges Mal TB. Andererseits konnte Köhlisch[16a] selbst in desolaten Phthisikerwohnungen im flugfähigen Staub zwar bei intraperitonealer Verimpfung auf Meerschweinchen in 15—18 Proz. der Fälle TB. nachweisen, — nie aber — wegen der quantitativ ungenügenden Infektion vgl. oben S. 233 f.) durch Inhalationsversuche. Als praktisch wichtiges Ergebnis folgt aus diesen Versuchen nach Flügge, daß „flugfähiger tuberkelbacillenhaltiger Staub in Phthisikerräumen reltiv selten ist“ und daß eine Gefahr, durch Stäubcheninhalation infiziert zu werden, wohl nur während des Aufwirbelns großer Staubmassen vorhanden ist.

Von Befunden anderer pathogener Bakterien in Wohnungen seien genannt:

Der Tetanusbacillus wurde von Bonome[17a] im Schutt eines eingestürzten Gebäudes, von Hespe[18], Emmerich[19] und Heinzelmann[20] in Zwischendeckenfüllungen gefunden; und zwar stammt letzterer Befund aus einer Wohnung, wo mehrere Todesfälle an Tetanus sich ereignet hatten. Diese Befunde sind um so wichtiger, als der Tetanusbacillus an Holzsplittern sich sehr lange virulent erhält (von Eiselsberg[21] 2 Jahre, Henrijean[22] 11 Jahre!).

Bacillen des malignen Oedems sind von Rullmann[23] und Utpadel[24] gleichfalls in Füllböden nachgewiesen. Verschiedene Eiterkokken, Pneumokokken, Pyocyaneus und einmal den Typhusbacillus fand Solowjew[25] im Staub russischer Hospitäler; Netter[27] fand noch nach 4 Wochen im Staub eines Krankenzimmers hochvirulente Pneumokokken.

Betreffs Diphtheriebacillen existieren positive Befunde seitens Wright & Emerson[28], Ritter[29] und Sharp[30]; doch ist in letzteren beiden Fällen die Identität der gefundenen Mikroben mit dem Diphtheriebacillus nicht hinreichend begründet; negative Befunde werden von Schlichter[33], Heymann[31] und Kober[32] gemeldet. — Epidemiologische Erfahrungen, be-

sonders aus Egypten, sprechen dafür, daß der Fußboden auch bei Pest eine sehr wichtige Rolle als Infektionserreger spielt (teils direkt, teils durch Vermittlung der Ratten); der direkte Nachweis des Pestbacillus im Fußboden ist allerdings noch nicht erbracht, abgesehen von einer, wahrscheinlich irrigen Angabe KITASATOS. Vor allem halten sich die unbekannten Erreger der akuten Exantheme sicherlich lange Zeit in der infizierten Wohnung.

Nächst dem Fußboden sind besonders staubige, selten gereinigte Teppiche und Ecken als Infektionsträger zu fürchten; ferner dunkle, staubige Treppenhäuser, Geländer und Türgriffe (VON ESMARCH[35]). An den Wänden nimmt, wie zu erwarten, die Bakterienzahl mit zunehmender Höhe ab (STADEL[26]); an ölgestrichenen Wänden haften viel weniger Keime als an getünchten.

II. Die Bedeutung der Kleidung als Infektionsträger ist durch zahlreiche epidemiologische Erfahrungen, und schon lange vor der bakteriologischen Aera, über allen Zweifel erhoben, insbesondere für akute Exantheme, Wundinfektionskrankheiten, Pest und Cholera. In seltenen Fällen kann sogar hierbei eine Vermehrung der pathogenen Keime erfolgen, so z. B. in feuchter Wäsche, die mit Choleradejekten getränkt ist. In den übrigen Fällen findet nur Konservierung der eingebrachten pathogenen Keime statt, diese aber meist in recht ausgiebigem Maße. So hält sich der Pestbacillus bei tropischer Temperatur, an Seidenfäden angetrocknet, 5 Tage, an verschiedene Stoffproben 6—8 Tage; bei niedrigerer Temperatur (15—18°) ist seine Lebensdauer bedeutend länger, bis 4 Wochen an Seidenfäden (Deutsche Pestkommission[36]); nach E. GOTSCHLICH[37] ist das Medium, in dem sich der Pestbacillus befindet, von ausschlaggebender Bedeutung; in Aufschwemmung mit Urin angetrocknet, geht er rasch zugrunde, während er in schleimigen Medien (wo eine völlige Austrocknung nicht zustande kommt) lange lebensfähig bleibt und an Stoffproben bei 25—28° noch nach 4 Wochen lebend gefunden wurde. DE GIAXA & GOSIO[38] und GERMANO[39] fanden den Pestbacillus, an verschiedene Stoffe angetrocknet, bis 30 Tage, ABEL[40] sogar bis 60 Tage lebend. Cholerabacillen in Dejekten an Wäsche angetrocknet (lufttrocken) können bis 36 Tage lebend bleiben, im feuchten Zustand gar bis 7 Monate (KARLINSKI[41]); meist ist jedoch die Lebensdauer an Gewebe angetrockneter Cholerabacillen kürzer und beträgt nur 1—5 Tage (GAMALEIA[42], HESSE[43], BERCKHOLTZ[44], GERMANO[39]), oft sogar nur 3—5 Stunden (KOCH-GAFFKY[45]). Diphtheriebacillen leben nach GOLOWKOW[46] im feuchten Zustand auf verschiedenen Stoffen 3—4 Wochen, nach REYES[47] auf Leinwand 12 Tage. Typhusbacillen leben nach UFFELMANN[48] und GERMANO[39], an verschiedene Stoffe angetrocknet, 50—80 Tage. Pneumokokken in pneumonischem Sputum an verschiedene Stoffe angetrocknet, sah OTTOLENGHI[49] bis 70, SPOLVERINI[50] bis 140 Tage lebend bleiben. Selbst der sonst so empfindliche Gonococcus wurde von ULLMANN[51], in Eiter auf Leinwand gebracht, noch nach 3 Stunden lebend vorgefunden (nach 24 Stunden nicht mehr). — Besonders leicht der natürlichen Infektion ausgesetzt sind die Taschentücher, auf denen sich, nach JÄGER[52], in eingetrockneten Sekretmassen Tuberkelbacillen, Diphtheriebacillen, Streptokokken, Meningokokken usw. lange Zeit lebend und virulent erhalten. Die Gefahr der Verbreitung der Infektionserreger von den Taschentüchern aus, durch Verstäubung, ist aber früher entschieden überschätzt worden. Versuche von BENINDE[53],

unter Flügges Leitung haben ergeben, daß von mit phthischem Sputum beschmutzten Taschentüchern, so lange dieselben reichlich frisches Sputum enthalten, sich keine Teilchen ablösen, die eines Transports durch die Luft fähig wären; letzteres tritt nur unter Verhältnissen ein, die nur ausnahmsweise in praxi sich verwirklicht finden werden, nämlich wenn das nur mäßig beschmutzte Taschentuch mehrere Tage lang unbenutzt in der Tasche getragen wird, — und auch dann nur, wenn die Ablösung der Keime durch Zerren und Reiben der Tücher unterstützt wird. — Zählungen der in den gebräuchlichen Kleiderstoffen vorkommenden Keime sind von Seitz[54] und Nikolski[55] ausgeführt, die größten Keimzahlen finden sich in getragener Wolle. Eiterkokken wurden, selbst in stark verunreinigten Kleidungsstoffen, von Seitz, A. Fränkel[56] und Pfuhl[57] nur selten gefunden. Dagegen fanden Fontin[57a], Karlinski[58], v. Hibler[59] und v. Reyher[58a] in alten getragenen Uniformstücken stets pathogene Keime, meist virulente Staphylo- und Streptokokken, oft Bact. coli und Pyocyaneus, sowie die anaëroben Erreger des Tetanus und der Gasphlegmone, gelegentlich (in Pelzen) auch den Milzbrandbacillus! Die Befunde pathogener Keime in alten Soldatenkleidern sind für die Erklärung der Primärinfektion bei Schußverletzungen um so bedeusamer, als Karlinski durch seine Schießversuche mit modernen Mantelgeschossen (nicht bei Weichbleigeschossen) nachwies, daß der ganze Schußkanal mit solchen infizierten Kleiderfetzchen austapeziert wird, und daß solche auch in das (ganz unverletzt scheinende) umgebende Gewebe hinein versprengt werden, — so daß Desinfektion und selbst Ausbrennung des Schußkanals nutzlos bleiben. — Uebrigens sind auch in den Pappepfropfen der käuflichen Schrotpatronen virulente Tetanussporen nachgewiesen worden (Schmidt[59a]), wodurch sich das relativ häufige Auftreten von Tetanus nach Verletzungen durch Naheschüsse erklärt. — Endlich sei erwähnt, daß Tuberkelbacillen in Staubproben von Damenschleppen nachgewiesen sind (Dixon[60]).

III. In Gebrauchsgegenständen, die mit infektiösen Kranken in Berührung gewesen, sind schon verschiedene Male pathogene Keime direkt nachgewiesen worden; so hat Abel[61] am Spielzeug eines diphtheriekranken Kindes (hölzerne Klötzchen eines Baukastens) noch nach 6 Monaten virulente Diphtheriebacillen nachgewiesen; — du Cazal & Catrin[62] in Büchern aus einer Krankenhausbibliothek Staphylococc. pyog. aureus, — Vincent[63] auf Geldstücken häufig pyogene Kokken; insbesondere sind mehrfach auf Gebrauchsgegenständen von Phthisikern TB. gefunden worden, z. B. von Dixon[60] auf einer Zahnbürste, von Tirelli & Ferrari Lelli[67] auf Gesichtsmasken, von Mitulescu[68], Petterson[69] und Lesné & Carvadias[70] auf Büchern und Journalen.

Solche relativ seltene positive Befunde sind natürlich nur mehr durch glückliche Zufälle ermöglicht; in Wirklichkeit ist die Ausstreuung der Infektionserreger und ihre Verbreitung durch Gebrauchsgegenstände jedenfalls sehr häufig. Das darf nicht wunder nehmen, wenn man bedenkt, daß viele pathogene Keime sich unter solchen Umständen in der Außenwelt lange Zeit lebensfähig erhalten können. So ermittelte Uffelmann, daß Cholerabacillen, auf Druckpapier angetrocknet, in einem zugeklappten Buch mindestens 17 Stunden, auf dem in ein Briefkouvert eingeschlossenen Papier wenigstens $23^1/_2$ Stunden, auf Postkarten wenigstens 20 Stunden lebend sich erhalten können; auch du Cazal & Catrin fanden Streptokokken, Pneumokokken und Diphtheriebacillen in Büchern (bei

künstlichen Infektionsversuchen) mehrere Tage lebend. Auf Münzen sterben Cholerabacillen schon binnen 10—30 Minuten nach dem Antrocknen ab (UFFELMANN); auf Silber- und Kupfermünzen erfolgt das Absterben (der chemischen Wirkung wegen) viel rascher als auf Goldmünzen; pyogene Kokken halten sich auf letzteren bis 7 Tage, während sie auf anderen Münzen nach höchstens 18 Stunden abgestorben sind (VINCENT). Besondere praktische Bedeutung hat der durch v. ESMARCH[35] erbrachte Nachweis, daß die in der Haushaltung übliche Reinigungsmethode des Eß- und Trinkgeschirrs (Auswaschen und nachträgliches Abreiben mit trockenem Tuch) nicht ausreicht, um etwa anhaftende Bakterien sicher zu beseitigen (vgl. betr. desselben Nachweises bezüglich der Syphilisspirochäten bei PINKUS[71]). Selbst bei kurzdauernder (unter 10 Minuten) Anwendung von 50⁰ heißem Spülwasser und nachträglichem Abtrocknen ließen sich noch vorher angetrocknete Streptokokken, Diphtheriebacillen und Tuberkelbacillen nachweisen. Erstere beiden Mikroben blieben, an Alfenidgabel angetrocknet, bis 8 Stunden lebend, an eiserner Gabel sogar bis 24 Stunden; diese Zeiträume sind länger als die Zeit, die in der Regel zwischen zwei Mahlzeiten verstreicht; es kann also die von einem Kranken infizierte Gabel bei der nächsten Mahlzeit eine andere gesunde Person infizieren. Als einfachstes, sicher und schnell wirkendes Mittel erwies sich Abwaschen mit 50⁰ warmer 2-proz. Sodalösung. — Als Beispiel dafür, wie durch gemeinsames Gerät und Geschirr selbst sehr empfindliche Mikroben verbreitet werden können, sei nur noch die bekannte Syphilisübertragung bei Glasbläsern (durch Benutzung des gleichen Blasrohrs) erwähnt. Eine Zusammenstellung der Arbeiten über syphilitische Infektion durch Eß- und Trinkgeschirr und andere Gebrauchsgegenstände vgl. bei PINKUS[71]. In ophthalmologischer Hinsicht interessant ist die Angabe HAMILTONS[65] und VON SICHERERS[66], wonach sich in chinesischer Tusche (die zum Tätowieren von Hornhautflecken benutzt wird), pathogene Kapselbacillen finden, die Hornhautgeschwüre verursachen können.

IV. Von Waren kommen nur getragene Kleidungsstücke und Lumpen als Uebertragungsmittel menschlicher Infektionskrankheiten in Betracht; tierische Häute sind häufig das Vehikel für die Milzbrandübertragung; vgl. darüber sowie über die sogenannte „Hadernkrankheit" im speziellen Teil beim „Milzbrandbacillus". Die Sporen können jahrelang persistieren und durch die Hände und Kleider der Arbeiter auch außerhalb der Arbeitsstätte verschleppt werden (PAGE[72]).

Literatur.

I. Wohnung. — [1] CORNET, a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 191; b) „Die Tuberkulose" (Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 14, Heft 3, Wien **1900**. — [2] KRÜGER, Inaug.-Diss., Bonn **1889**. — [3] KIRCHNER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 153, **1895**. — [4] HANCE, Med. Record, **1897**, 217. — [4a] WAGNER, ref. Baumgartens Jahresber., **1903**, 442. — [5] KELSCH, Annales d'hygiène publ., Série III, T. 41, 214. — [6] KUSTERMANN, Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 44/45. — [6a] KRÜGER, Inaug.-Diss., Bonn **1889**. — [7] CADÉAC & MALET, ref. Baumgartens Jahresber., **1888**, 190. — [7a] BOLLINGER, Deutsche med. Wochenschr., **1891**, 404 u. 63. Naturf.-Vers. Bremen **1890**. — [7b] ENDERLEN, ebd. — [7c] KASTNER, ebd. — [8] MOOR, ref. ebd., **1893**, 645. — [8a] KUSTERMANN, Münch. med. Wochenschr., **1891**, 773. — [9] HERON & CHAPLIN, Lancet, **1894**, Vol. 1, 14. — [10] MILLER, Brit. med. Journal, **1894**, Bd. 1, 62. — [11] MAXIMOWITSCH, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 129, **1895**. — [12] VOLLAND, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23, 50; Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 47. — [13] PRAUSNITZ, Arch. f. Hyg., **1891**, 192. — [14] PETRI, Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, Bd. 9, 111. — [15] FLÜGGE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1, **1901**. — [16] HEYMANN, ebd., 21. — [16a] KÖHLISCH, ebd., Bd. 60, Nr. 3. — [16b] F. GOTSCHLICH,

Inaug.-Diss., Dresden **1903**. — [17] Bissel & Orr, ref. Hyg. Rundschau, **1899**, 1178. [17a] Bonome, Fortschritte der Medizin, Bd. 5, 690, **1887**. — [18] Hespe, Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 14. — [19] Emmerich, Abschnitt „Wohnung“ in v. Pettenkofers u. v. Ziemssens Handb. d. Hyg., **1894**. — [20] Heinzelmann, Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 10/11. — [21] v. Eiselsberg, Wien. klin. Wochenschr., **1888**, Nr. 10–13. — [22] Henrijean, ref. Baumgartens Jahresber., **1892**, 183. — [23] Rullmann, Inaug.-Diss., München **1895**. — [24] Utpadel, Arch. f. Hyg., Bd. 6, 359. — [25] Solowjew, zit. nach Concornotti, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 493, **1899**. — [26] Stadel, Inaug.-Diss., Straßburg **1904**. — [27] Netter, Compt. rend. soc. biol., **1897**, 29 mai. — [28] Wright & Emerson, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, 42, **1894**. — [29] Ritter, Verhandl. d. X. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk., Wiesbaden **1894**. — [30] Sharp, und [31] Heymann, zit. nach [32] Kober, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 450, **1899**. — [33] Schlichter, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 14. — [34] Kitasato, Lancet, **1894**, Vol. 2, Nr. 8. — [35] v. Esmarch, Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 2.

II. Kleidung. — [36] Deutsche Pest-Kommission, Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 16, 275 ff.; Deutsche med. Wochenschr., **1897**. — [37] Gotschlich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 238 ff., **1900**. — [38] de Giaxa & Gosio, ref. Baumgartens Jahresber., **1897**, 431. — [39] Germano, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 281, **1897**. — [40] Abel, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 497, **1897**. — [41] Karlinski, ebd., Bd. 17, 177, **1895**. — [42] Gamaleia, Deutsche med. Wochenschr., **1893**, 1250. — [43] Hesse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 30, **1894**. — [44] Berckholtz, Arb. d. Kaiserl. Gesundh.-Amts, Bd. 5, 1. — [45] Koch & Gaffky, ebd., Bd. 3, 167, **1887**. — [46] Golowkow, ref. Baumgartens Jahresber., **1895**, 204. — [47] Reyes, ref. ebd., **1895**, 203. — [48] Uffelmann, Berl. klin. Wochenschr., **1893**, 617. — [49] Ottolenghi, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 170, **1899**. — [50] Spolverini, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, 55. — [51] Ullmann, Wien. med. Blätter, **1897**, Nr. 43. — [52] Jäger, Deutsche med. Wochenschr., **1894**, 409. — [53] Beninde, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 193, **1899**. — [54] Seitz, Inaug.-Diss., München **1893**. — [55] Nikolski, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 367, **1895**. — [56] A. Fränkel, Wien. klin. Wochenschr., **1888**, Nr. 30/31. — [57] Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 487. — [57a] Fontin, Inaug.-Diss., Petersburg **1889**. — [58] Karlinski, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 97, **1895**; Bd. 22, 310 u. 386, **1897**. — [58a] v. Reyher, Arch. f. klin. Chir., Bd. 88, Nr. 2, **1909**. — [59] v. Hibler, ref. Baumgartens Jahresber., **1893**, 168. — [59a] Schmidt, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 43, 1. u. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 9. — [60] Dixon, ref. ebd., **1892**, 719.

III. Gebrauchsgegenstände. — [61] Abel, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, 756, **1893**. — [62] du Cazal & Catrin, Ann. Pasteur, Bd. 9, 865. — [63] Vincent, Ann. d'hyg. publ., T. 24, 383. — [64] Uffelmann, Berlin. klin. Wochenschr., **1892**, Nr. 48. — [65] Hamilton, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., **1898**, Nr. 6. — [66] v. Sicherer, Arch. f. Augenheilk., Bd. 39, 22. — [67] Tirelli & Ferrari Lelli, Rif. med., **1904**, Nr. 3. — [68] Mitulescu, Münch. med. Wochenschr., **1903**, 1610. — [69] Petersson, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 63. — [70] Lesne & Carvadias, Compt. rend. soc. biol., T. 46, 114, **1909**. — [71] Pinkus, Med. Klinik, **1909**, Nr. 18. — [72] Page, Journ. of hyg., Vol. 9, 279, **1909**.

W. Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien in Abfallstoffen.

I. Menschliche Abgänge. Die Faeces können neben zahlreichen Saprophyten (unter denen übrigens auch einige gelegentlich pathogene Wirkungen entfalten), einige der gefährlichsten Krankheitserreger, als Typhus- und Cholerabacillen, Ruhrerreger, Tuberkelbacillen, enthalten. Durch den Harn können die Erreger von Typhus und Maltafieber in ungeheurer Menge ausgeschieden werden. Mit dem Sputum können Tuberkel- und Diphtheriebacillen, die Erreger der Pneumonie, der Influenza, des Keuchhustens und die verschiedenen Eiterkokken in die Außenwelt gelangen. Hautschuppen, Nägelschmutz, Waschwasser, Reste von Verbandstoffen usw. können Eiterkokken und vor allem die (noch unbekannten) Erreger der exanthematischen Krankheiten (Masern, Scharlach, Pocken usw.) enthalten. Betreffs aller Einzelheiten dieser und anderer infektiöser Exkrete vgl. S. 213 ff. Kapitel „Ausscheidung der Infektionserreger“.

Ueber die Lebensdauer pathogener Keime in Faeces ist folgendes ermittelt: Cholerabacillen, in Kultur faulenden Faeces beigemischt, sah UFFELMANN[1] meist schon am zweiten Tag zugrunde gehen und nie länger als 4 Tage sich erhalten; Harnzusatz schien das Absterben besonders zu beschleunigen. Viel länger als unter diesen unnatürlichen Bedingungen, ist jedoch ihre Lebensfähigkeit in Choleradejektionen; bei Aufbewahrung derselben sah LUBARSCH[2] noch nach 8 Tagen keine Abnahme der Choleravibrionen; nach 15 Tagen war beträchtliche Abnahme zu konstatieren, doch noch nach 3 Wochen waren vereinzelte Exemplare nachzuweisen. Aehnliche Resultate hatten ABEL & CLAUSSEN[3]; meist betrug die Lebensdauer der Cholerabacillen 20 Tage, einmal 29 Tage, manchmal hingegen nur 1—3 Tage; je mehr Fäulnismikroben anwesend waren, desto rascher gingen die Choleravibrionen zugrunde. Damit stimmt überein, daß Cholerabacillen in Kanalwasser um so rascher absterben, je mehr demselben Fäkalstoffe beigemengt sind (STUTZER[4]). Beispiele von auffallend langer Lebensdauer werden von KARLINSKI[5a] (52 Tage), FILOV[4a] ($3^1/_2$ Monate) und WLAEW[6] (6 Monate) berichtet. In sog. „Spülgruben", enthaltend ein Gemisch von flüssigen Abgängen und Regenwasser halten sich Cholerabacillen bei Luftzutritt bis zu $3^1/_2$ Monaten, bei Luftabschluß allerdings viel weniger lange (FÜRBRINGER & STIETZEL[39]). — Typhusbacillen halten sich nach UFFELMANN[1a] viele Monate; anfangs scheint unter gewissen Umständen sogar Vermehrung möglich zu sein; auch KARLINSKI[5b] beobachtete Lebensfähigkeit durchschnittlich bis 3 Monate; bei Anwesenheit zahlreicher Saprophyten (und insbesondere solcher, die die Gelatine verflüssigen) erfolgte das Absterben in viel kürzerer Zeit, unter Umständen schon nach 10 Tagen. Von besonderem praktischen Interesse sind die Befunde von Typhusbacillen in Gruben und Tonnen (GALVAGNO & CALDERINI[40]), zumal in solchen, durch welche notorisch Infektion verursacht worden war (BRÜCKNER[41]), oder in solchen, die durch „Bacillenträger" benützt worden waren (MOSEBACH[42]); auch hier wurde überall Lebensfähigkeit bis über 1 Monat erhalten. Desgleichen in Jauche und Abwässern (bei LEVY & KAYSER[42a] sogar bis zu 5 Monaten, [BELLI[45], WAGNER[46], ALMQUIST[47], GAFFKY[48]]); WAGNER[46] und MASACC[49] wollen hierbei sogar eine Virulenzsteigerung beobachtet haben. — Im Erdkloset sind Typhusbacillen bis zu 18 Tagen nachgewiesen (MORGAN & HARVEY[43]). In vertrockneten verstäubungsfähigen Faeces fand O. MAYER[44] den Typhusbacillus schon vor 3 Monaten abgestorben, den Paratyphusbacillus aber noch bis zu $1^1/_2$ Jahren lebend (Spätkontakte bei Paratyphusepidemien). — Auch Tuberkelbacillen halten sich in faulendem Substrat sehr lang lebend, z. B. tuberkulöses Sputum in Kanaljauche über 5 Monate (EICHHORN[7]) (vgl. auch weiter unten); von besonderem Interesse ist die von HORMANN & MORGENROTH[8], sowie NICOLAS & LESIEUR[9] gemachte Beobachtung, daß sich in den Faeces von Fischen, die mit tuberkulösem Sputum gefüttert werden, lebende virulente Tuberkelbacillen vorfinden und bis 1 Monat nach der Fütterung konstatiert werden können. — Der Tetanusbacillus ist ein häufiger Darmbewohner und vermag sich im Darminhalt oft sogar stark zu vermehren; durch den Kot des Menschen und der verschiedensten Tierspecies erfolgt wahrscheinlich eine ubiquitäre Verbreitung (SORMANI[10], SANCHEZ TOLEDO & VEILLON[11]). Aehnlich verhält sich der Bac. enteritid. sporogen. KLEIN[12]. Pestbacillen, sterilem Kot beigemischt, bleiben nur 4—5 Tage lebend

(Deutsche Pestkommission[13]). — In feucht aufbewahrtem, faulendem Sputum bleiben Pestbacillen 10 Tage lebend und virulent (Deutsche Pestkommission[13], E. Gotschlich[14]), Pneumokokken zwischen 55 und 140 Tagen (Spolverini[15]); Tuberkelbacillen bewahrten ihre Virulenz nach de Toma[16] bis 3—11 Tage, ihre Lebensfähigkeit bis 14 Tage; Rotzbacillen widerstehen der Fäulnis 14 bis 24 Tage (Cadéac & Malet[17a]).

Selbstverständlich sind alle infektiösen Abgänge um so gefährlicher, je frischer sie sind, weil sie dann die größte Menge virulenter Keime enthalten, während später Absterben der pathogenen Erreger in der Konkurrenz mit den Saprophyten — oft allerdings erst nach langer Zeit — stattfindet. Aus diesem Grunde, sowie wegen der Unmittelbarkeit der Uebertragung, ist die Infektion direkt vom Kranken aus bei weitem die wichtigste. Merkwürdigerweise wird diese unmittelbare Gefahr der Kontaktinfektion — gerade bei Cholera und Typhus — in gewissen, der Bakteriologie allerdings fernerstehenden Kreisen, oft noch unterschätzt und dafür die Gefahr der Infektion seitens Kanalinhalt oder gar Kanalluft sehr überschätzt. Neuerdings hat Horrocks[50] versucht, die Existenz einer Typhusübertragung durch Kanalluft, wie sie in der vorbakteriologischen Aera besonders von Murchison[61] befürchtet worden war, dadurch auf eine experimentelle Basis zu stellen, daß er ein Verspritzen von infizierten Tröpfchen durch die Ventilationsröhren von Kanälen nachweisen konnte; theoretisch ist diese Möglichkeit allerdings zuzugeben; doch zeigte Winslow[51] durch genaue quantitative Versuche, daß diese Infektionsform ganz minimal ist und praktisch kaum in Betracht kommt. Auch die Behauptung von Trillat & Santon[52], daß ein geringer Gehalt der Luft an gasförmigen Fäulnisprodukten die Entwicklung pathogener Keime begünstigt und ihre Lebensdauer verlängert, bedarf wohl noch sehr der Nachprüfung. Zuzugeben ist hingegen die Möglichkeit, daß empfindliche Personen durch längeres Atmen solcher übelriechender Luft in ihrem Wohlbefinden und auch in ihrer Widerstandfähigkeit gegen Infektionskrankheiten beeinträchtigt werden mögen, wie das Ronzani[52] an Versuchstieren nach längerem Einatmen minimaler Mengen von Cl und SO_2 konstatieren konnte.

II. Tierische Abgänge. — Mist und Dünger. Mit den tierischen Abgängen können die Erreger der verschiedensten epizootischen Krankheiten in die Außenwelt gelangen. Da in die Mist- und Düngerhaufen sehr häufig auch menschliche Abgänge (und mit ihnen auch für den Menschen pathogene Keime) gelangen und demnächst bei der Düngung des Bodens eventuell verbreitet werden könnten, so ist auch die Kenntnis des Verhaltens menschlicher Infektionserreger im Mist und Dünger von praktischer Wichtigkeit. Nach den eingehenden Untersuchungen Gärtners[18] bleiben Cholera- und Typhusbacillen im Mist etwas über 1 Woche lebendig; der Schweinerotlaufbacillus erhält sich 14 Tage; die Erreger der hämorrhagischen Septikämien, sowie der Tuberkelbacillus bleiben während mehrerer Monate lebensfähig und können überwintern. In sterilisiertem Düngerextrakt sahen Almquist[47] und Koraens[54] den Typhusbacillus zu lebhaftem Wachstum gelangen, wobei allerdings die Wachtstumskurve oft abweichenden Typus zeigt und der Bacillus zuweilen serumfeste Abarten bildete. — Unter natürlichen Verhältnissen ist offenbar ausschlaggebend der Einfluß der Temperatur; die Resistenz ist im Winter größer als im Sommer; wird durch geeignete „Packung“ die Temperatur im Innern des Misthaufens längere Zeit auf 60—70° gebracht, so erweisen

sich binnen wenigen Tagen alle nicht-sporenbildenden Arten als abgestorben. Zu ganz ähnlichen Resultaten wie GÄRTNER gelangte EICHHORN[7] für den Tuberkelbacillus, TAUFFER[19] für den Cholerabacillus; letzterer Autor sah den Cholerabacillus im Mist binnen der ersten 24 Stunden sich sogar vermehren; auch konstatierte er, daß das Absterben im frischen Mist rascher erfolgte als im alten. Das Contagium der Maul- und Klauenseuche ist im Dünger nach 8 Tagen abgestorben (HECKER[20]); auch hier ist die bei der Lagerung des Mistes zustande kommende Temperaturerhöhung das wirksame Moment; in den oberflächlichen Schichten des Mistes gelingt die Abtötung gleichfalls leicht durch Ueberschichten ($^1/_3$ bis $^1/_2$ m) mit einer Lage nicht infizierten Düngers. Andererseits könnte durch geringere Grade der Selbsterhitzung auch eine geeignete Temperatur für das Wachstum pathogener Keime erzeugt werden; doch hatte MIEHE[55], der auf diese Möglichkeit hinweist, bei seinen Züchtungsversuchen betr. bakterieller Infektionserreger nur negative Resultate.

III. Haus- und Straßenkehricht sind in bezug auf ihren Gehalt an pathogenen Mikroorganismen von sehr verschiedener Bedeutung. Während der erstere zahlreiche menschliche Abgänge (Sputum, Hautschuppen, Verbandreste usw.) empfängt und, besonders in dunklen, selten gereinigten Wohnungen den Krankheitserregern die besten Bedingungen zur Konservierung gewährt (vgl. über lange Lebensdauer des Typhusbacillus in Kehricht bei HILGERMANN[56]), — besteht der Straßenkehricht schon größtenteils aus durchaus unverdächtigen Materialien, und etwa hineingelangende Infektionserreger sind überdies den bakterienfeindlichen Einwirkungen von Licht und Austrocknung ausgesetzt. Dementsprechend sind im Hauskehricht häufig verschiedene Erreger bekannter Infektionskrankheiten gefunden worden (vgl. oben die Angaben über Wohnungsstaub); dagegen gehören solche Befunde im Straßenkehricht zu den größten Seltenheiten; nur MANFREDI[21] und SCHNIRER[22] haben Tuberkelbacillen gefunden, während z. B. CORNET[23] trotz eingehendster Untersuchungen nur negative Ergebnisse hatte und überdies feststellen konnte, daß die Frequenz der Tuberkulose unter den Berliner Straßenkehrern geringer war als die der Gesamtbevölkerung. Die pathogenen Anaëroben und der Bac. enteritid. sporogen. KLEIN, die regelmäßige Bewohner verunreinigten Bodens sind, finden sich selbstverständlich auch fast stets im Straßenkehricht. —

IV. Menschliche Leichen und Tierkadaver. Im Gegensatz zu Anschauungen der „vorbakteriellen“ Zeit, die in beerdigten Leichen und Friedhöfen schwere Gefahren für die Verbreitung von Seuchen zu erblicken glaubten, haben exakte Versuche erwiesen, daß von der ordnungsgemäß beerdigten Leiche keine Infektionsgefahr mehr droht und daß die meisten Krankheitserreger (zumal die der großen Seuchen) in der Leiche verhältnismäßig rasch zugrunde gehen. Cholerabacillen sah PETRI[24a] in beerdigten Leichen oft schon nach wenigen Tagen (positiver Befund 2 Tage post mortem in einer Choleraleiche von C. FRÄNKEL[25]), ausnahmslos aber und spätestens nach 1 Monat abgestorben: auch KLEIN[12b] und LÖSENER[26a] konstatierten nie eine längere Lebensdauer. Pestbacillen fand E. GOTSCHLICH[14] in exhumieren, vollständig verfaulten (Temp. 25—28°) Meerschweinchenkadavern noch nach 3, nicht mehr nach 5 Tagen, SATA[27] bis zu 16 Tagen, KLEIN[12b] bis zu 17—21 Tagen, YOKOTE[38] bis zu 22—30 Tagen; in faulenden Organen von Pestleichen fand die Deutsche Pestkommission[13] den Bacillus bis 4, E. GOTSCHLICH[14]

bis 7 Tage lebend; möglicherweise ist die Lebensdauer noch etwas länger, und ist der Bacillus wegen der kolossalen Ueberwucherung durch Saprophyten nur nicht mehr nachweisbar. In den ersten 24 Stunden post mortem findet in den Organen sogar starke Vermehrung des Pestbacillus statt. — Typhusbacillen fanden Petri[24b] und Klein[12b], bei künstlicher Versuchsanordnung (Injektion von Kulturen in frische Kaninchen- oder Meerschweinchenkadaver) nach 15 bis 20 Tagen abgestorben; in Organen aus menschlichen Typhusleichen war jedoch, nach Karlinski[5c], bei nicht zu stark fortgeschrittener Fäulnis, der Typhusbacillus noch nach 3 Monaten nachzuweisen; desgleichen positiver Befund von Lösener[26b] nach 96 Tagen. — Tuberkelbacillen fanden Cadéac & Malet[17b], in faulenden faustgroßen Stücken von Rindslunge in feuchtem Sand vergraben, noch nach 5 Monaten infektiös, bei Fäulnis im Wasser noch nach 4 Monaten; Schottelius will aus beerdigten Leichen von Phthisikern noch nach 2 Jahren (!) infektiöses Material gewonnen haben; hiermit stehen jedoch die Versuche Kleins[12b] an beerdigten Meerschweinchenkadavern in Widerspruch, indem schon nach 7—10 Wochen die Resultate stets negativ waren. — Staphylococcus pyogen. aur. geht binnen 1—2 Monaten, Diphtheriebacillen 2—3 Wochen (Klein[12b]), Pyocyaneus binnen 38 Tagen zugrunde (Lösener[26b]). — Tetanusbacillen widerstehen der Fäulnis im beerdigten Kadaver mindestens 30 Tage (Rohardt[29]), oft aber bis 80 Tage (Turco[30], Bombicci[31]), bei künstlicher Versuchsanordnung des letzteren Autors (infizierte Seidenfäden in faulenden Organen) sogar über 7½ Monate. — Milzbrandkadaver sind schon nach wenigen Tagen nicht mehr infektiös (E. Klein[12c], Esmarch[32]), was sich dadurch erklärt, daß im Tierkörper nie Sporenbildung stattfindet (Koch[33]); hat jedoch bei der Verscharrung unachtsamerweise eine Ausstreuung von Infektionsmaterial (Blut oder dgl.) stattgefunden, so kommt es in der Umgebung des beerdigten Kadavers zur Sporenbildung, und diese letzteren wurden noch nach 1 Jahr vollvirulent gefunden (Lösener[26c]). Derselbe Autor konstatierte, daß Schweinerotlaufkadaver 8 Monate infektiös bleiben. — Ueber das Virus der Lyssa existieren folgende Angaben: v. Ratz[34] 14—24 Tage, Mergel[35] 14 Tage, Brasso-Travali & Brancaleone[36] 38 Tage (bei Fäulnis an freier Luft nur 21 Tage), Galtier[37] (in faulendem Hundegehirn) 44 Tage. — Von besonderer praktischer Bedeutung ist, daß das umliegende Erdreich (mit einziger Ausnahme einer positiven Angabe Bombiccis[31] über den Tetanusbacillus) stets frei von den betr. Infektionserregern befunden wurde (Petri[24]), sogar dicht unter der Gräbersohle, und selbst wenn die Gräber zeitweise mit Grundwasser durchtränkt waren (Lösener[26b]), (ausreichende filtrierende Wirkung des Bodens natürlich vorausgesetzt).

Besonders häufig ist in der letzten Zeit der Pestbacillus zum Gegenstand genaueren Studiums betreffs seiner Lebensfähigkeit in den Ausscheidungen und Kadavern von pestinfizierten Ratten gemacht worden, und begreiflicherweise knüpft sich an diese Fragen ein bedeutsames praktisches Interesse betreffs der Möglichkeit der Pestverbreitung auf indirektem Wege durch leblose Gegenstände (Waren usw.) und betreffs der Dauer der Infektionsgefahr. Verschiedene Untersuchungen (Maassen[57], Otto[45c], Kister und Schumacher[459]) sind nur zu dem übereinstimmenden Resultat gelangt, daß die Lebensdauer der Pestbacillen in den Aus-

scheidungsprodukten der Ratten (Harn und Kot) sowie in den damit infizierten Waren (Getreide, Mais) nur eine sehr eng begrenzte (zwischen 1—4 Tagen) ist und daß diese Stoffe daher als Infektionsträger lange nicht so zu fürchten sind, wie die Rattenkadaver selbst, in denen der Nachweis virulenter Erreger bei Aufbewahrung bei 16—28° bis zu 30 Tagen, bei kühler Außentemperatur (5—12°) jedoch bis über 3 Monate gelingt! Auch auf dem in den indischen Eingeborenenhäusern allgemein üblichen Fußboden aus Kuhdung vermochte sich der Pestbacillus nicht länger als höchstens 24—48 Stunden infektiös zu erhalten (Advisory Committee for Plague Investigation in India[60]).

Literatur.

[1] Uffelmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 5, Nr. 15/16, 1889. — [2] Lubarsch, Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 43. — [3] Abel & Claussen, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 77 u. 114, 1895. — [4] Stutzer, ebd., Bd. 19, 200, 1896. — [4a] Filov, Sem. méd., 27. oct. 1909. — [5] Karlinski, a) ebd., Bd. 17, 177, 1895; b) ebd., Bd. 6, 65, 1889; c) Arch. f. Hyg., Bd. 8, 302. — [6] Wlaew, ref. Baumgartens Jahresber., 1893, 374. — Eichhorn, Inaug.-Diss., Jena 1893. — [8] Hormann & Morgenroth, Hyg. Rundschau, 1899, 857. — [9] Nicolas & Lesieur, C. r. soc. biol., 1899, 774. — [10] Sormani, Ann. d'ig. sperim. di Roma, T. 1, 3, 1891. — [11] Sanchez Toledo & Veillon, Semaine médicale, T. 10, Nr. 45. — [12] E. Klein, a) Report of the Medical Officer of Local Government Board, 1897–98, 210; b) Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 737, 1899; c) 12th Report of the Medical Officer of Local Government Board, 1882, 209. — [13] Deutsche Pest-Kommission, Arb. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 16, 275 ff. — [14] Gotschlich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 238, 1900. — [15] Spolverini, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 55. — [16] De Toma, ref. ebd., 1886, 203 u. 1888, 137. — [17] Cadéac & Malet, a) Progrès médical, 1886, 21 avril; b) ref. Baumgartens Jahresber., 1889, 261. — [18] Gärtner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, 1, 1898. — [19] Tauffer, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, 219, 1894. — [20] Hecker, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1899, 29. — [21] Manfredi, ref. Baumgartens Jahresber., 1891, 570. — [22] Schnirer, Wiener med. Presse, 1891, Nr. 1. — [23] Cornet, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 191. — [24] Petri, a) Verhandl. des 10. internat. med. Kongresses, Berlin, Bd. 5, Abt. 15, 126; b) Arb. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 7, 1. — [25] C. Fränkel, Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 41. — [26] Lösener, a) Arb. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 12, 448; b) ebd., Bd. 11, Heft 2. — [27] Sata, Arch. f. Hyg., Bd. 39, Heft 1. — [28] Schottelius, Tagebl. d. 63. Naturf.-Vers. 1899. — [29] Rohardt, Hyg. Rundschau, 1900, Nr. 8. — [30] Turco, Riforma med., 1891, Nr. 236. — [31] Bombicci, Arch. p. l. scienze mediche, Vol. 15, 2. — [32] Esmarch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, 1. — [33] R. Koch, Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, Bd. II, 1877. — [34] v. Ratz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 825. — [35] Mergel, zit. ebd. — [36] Brasso-Travali & Brancaleone, Rif. med., 1889, Nr. 127. — [37] Galtier, C. r. de l'acad. d. sciences, T. 107, Nr. 5; Journ. de méd. vétérin., 1888, 59. — [38] Yokote, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 1030, 1898. — [39] Fürbringer & Stietzel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, 282. — [40] Galvagno & Calderini, ebd., Bd. 61, 185. — [41] Brückner, Arb. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 30, 619, 1909. — [42] Mosebach, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 52, Nr. 2, 1909. [42a] Levy & Kayser, ebd., Bd. 33, 1903. — [43] Morgan & Harvey, Journ. Roy. Army Med. Corps, Vol. 12, 587, 1909. — [44] O. Mayer, Münch. med. Wochenschr., 1908, 2218. — [45] Belli, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, 205, 1903. — [46] Wagner, Inaug.-Diss., Bern 1905. — [47] Almquist, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, 189, 1906. — [48] Gaffky, Klin. Jahrb., Bd. 16, 333, 1906. — [49] Masaco, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 36, 483, 1905. — [50] Horrocks, Journ. Roy. Sanit. Inst., Vol. 27, 176. — [51] Winslow, Engineering News, 1909, 238. — [52] Trillat & Santon, C. r. acad. sciences, Paris, 15. Nov. 1909. — [53] Ronzari, Arch. f. Hyg., Bd. 57, Nr. 4. — [54] Koraens, Inaug.-Diss., Stockholm 1907. — [55] Miehe, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 16, Nr. 14/16. 1906; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, 131. — [56] Hilgermann, Arch. f. Hyg., Bd. 65, Nr. 3, 1908. — [57] Maassen, Arb. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 19, 1903. — [58] Otto, Festschr. f. R. Koch (Jena, G. Fischer, 1905). — [59] Kister & Schumacher, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, 1, 1905. — [60] Reports on plague investigation in India . . . . issued by the Advisory Committee etc., Journ. of Hyg., Vol. 6, Nr. 4, 1906; Vol. 8, Nr. 3, 1907. — [61] Murchison, „A treatise of the continued fevers of Great Britain", London 1862.

Tabellarische Zusammenstellung der Infektionswege bei den wichtigsten menschlichen Infektionskrankheiten [1].

I. Infektionskrankheit	II. Unmittelbarer Kontakt mit dem Kranken	III. Latente Fälle	IV. Indirekter Kontakt mit der infizierten Umgebung des Kranken	V. Trinkwasser	VI. Nahrungsmittel	VII. Stäubchen- Luft-Infektion	VIII. Tröpfchen- Luft-Infektion	IX. Boden	X. Uebertragung seitens infizierter Tiere	XI. Tiere als Zwischenträger
Tuberkulose	Wichtigster Infektionsmodus, besonders bei dauerndem engen Zusammenleben	So lange kein Auswurf („geschlossene Tuberkulose") keine Gefahr	Kommt vor (Wohnung, Taschentücher, Teppiche)	—	TB.-haltige Milch als Infektionsquelle für manche Fälle von Darm- und Drüsentuberkulose, insbesondere bei Kindern	Häufig vorkommend; aber hinter der Tröpfcheninfektion zurückstehend	Wichtigster Infektionsmodus, fast stets nur unmittelbar vom Kranken aus	Durch aufgewirbelten Staub	TB.-haltige Milch als Infektionsquelle für manche Fälle von Darm- und Drüsentuberkulose, insbesondere bei Kindern	Gelegentliche Uebertragung durch Fliegen denkbar
Lepra	dgl.	Große Gefahr seitens des Primäraffekts in der Nase	Kommt wahrscheinlich vor (Wäsche etc.)	—	—	Unwahrscheinlich!	Massenhafte Ausscheidung infizierter Tröpfchen, aber ob noch lebende Leprabacillen enthaltend?	—	—	Fliegen?
Pest	Nur bei Pestpneumonie, sowie schweren tödlichen Fällen	Latente u. rekonvaleszente Fälle von Pestpneumonie zu fürchten! Leichte Fälle von Drüsenpest gefahrlos	Infektion seitens Wohnung, Kleidung, Wäsche, Lumpen, falls durch Rattendejekte oder, seltener durch infektiöse Ausscheidungen des Erkrankten infiziert	—	—	Ausgeschlossen	Bei Pestpneumonie typische Tröpfcheninfektion	Infizierter Fußboden in den Wohnungen	Ratten (Mäuse und andere Nager). Wichtigster Infektionsmodus, wahrscheinlich meist indirekt	Uebertragung durch Flöhe (Pulex cheopis) von der Ratte auf den Menschen häufiger Infektionsmodus

1) Vgl. betreffs der durch stechende Insekten als Zwischenwirt verbreiteten Infektionskrankheiten die Tabelle S. 223.

I. Infektionskrankheit	II. Unmittelbarer Kontakt mit dem Kranken	III. Latente Fälle	IV. Indirekter Kontakt mit der infizierten Umgebung des Kranken	V. Trinkwasser	VI. Nahrungsmittel	Luft-Infektion: VII. Stäubchen-	Luft-Infektion: VIII. Tröpfchen-	IX. Boden	X. Uebertragung seitens infizierter Tiere	XI. Tiere als Zwischenträger
Cholera	Häufig; ganze Epidemien durch Kontaktinfektion (aber mit relativ langsamer Ausbreitung)	Sehr bedeutsam; leichteste Fälle und Rekonvaleszenten	Häufig; analog II. Wäsche, Kleider, Lumpen, Gebrauchsgegenstände!	Wichtigster Infektionsmodus; explosionsartige große Epidemien	Häufig; analog II. und IV., oft durch Vermittelung infizierten Wassers	Ausgeschlossen	Denkbar, aber höchstens als Kuriosum	Kein Einfluß; betr. PETTENKOFERS Bodentheorie vgl. S. 238 ff.	—	Fliegen als Vermittler für No. VI.
Abdominaltyphus	Bedeutsamster — früher weit unterschätzter — Infektionsmodus	Bedeutsam! — Harn in der Rekonvaleszenz noch sehr lange infektiös. Dauerausscheidung in Harn und Faeces	Häufig; besonders infizierter Tonnen- und (frischer) Grubeninhalt zu fürchten	Häufig und zu großen Epidemien führend; am meisten Kesselbrunnen zu fürchten; auch Grundwasser bei durchlässigem Boden!	Häufig, durch Gemüse und Früchte aus Typhushäusern. — Milch (Gefäße mit infektiösem Wasser gespült oder Wasser zugesetzt). — Austern!	Von stark infizierten Bodenschichten aus nach Austrocknung, selbst im Freien vielleicht vorkommend. — Aufgraben infizierten Bodens	Denkbar, aber nur selten möglich!	Vgl. VII. Keinerlei spezifischer Einfluß im Sinne v. PETTENKOFERS	Ratten?	Fliegen als Vermittler von VI. — Durch im Boden wühlende Tiere vielleicht Brunneninfektion
Dysenterie	Häufig, wahrscheinlich vornehmster Infektionsmodus	Wahrscheinlich bedeutsam	Vorkommend (Wäsche)	Typischer Infektionsmodus!	Wenn mit infiziertem Wasser oder Dejekten verunreinigt	—	dgl.	dgl.	Bei Amöbendysenterie Uebertragung von Katzen aus denkbar, aber wahrscheinlich selten	Fliegen als Vermittler von VI

I. Infektionskrankheit	II. Unmittelbarer Kontakt mit dem Kranken	III. Latente Fälle	IV. Indirekter Kontakt mit der infizierten Umgebung des Kranken	V. Trinkwasser	VI. Nahrungsmittel	Luft-Infektion: VII. Stäubchen-	Luft-Infektion: VIII. Tröpfchen-	IX. Boden	X. Uebertragung seitens infizierter Tiere	XI. Tiere als Zwischenträger
Cerebrospinal-Meningitis	Wichtiger Infektionsmodus	Häufigste Infektionsquelle (besonders Meningokokken-Pharyngitis)	Taschentücher!	—	—	Ausgeschlossen	cf. II	—	—	Durch Fliegen denkbar, aber unwahrscheinlich
Diphtherie	Wichtigster Infektionsmodus	Bedeutsam (Rhinitis fibrinosa, Diphth.-Bac. bei Gesunden)	Häufig, seitens Bettzeug, Wäsche, Spielzeug, Wohnung	—	Milch, falls von diphtheriekranken Personen behandelt!	Ausnahmsweise, wenn überhaupt vorkommend!	Vorkommend bei ungeberdigen, stark hustenden u. schreienden Kindern	—	—	dgl.
Pneumonie	Direkte Ansteckung möglich, aber erfahrungsgemäß nicht sehr zu fürchten. Keine Isolierung für Pneumoniekranke nötig	Autoinfektion wichtigster Infektionsmodus	Vorkommend, aber seltener als II. u. III.	—	—	—	Typischer Infektionsmodus	—	Bösartige Pneumonien seitens Papageien!	—
Influenza u. Keuchhusten	Einziger Infektionsmodus, vgl. VIII	Rekonvalesz. Fälle sehr lange infektiös	Vorkommend, aber (besonders bei Influenza) ganz zurücktretend gegen II	—	—	—	Typischer Infektionsmodus	—	—	—

I. Infektionskrankheit	II. Unmittelbarer Kontakt mit dem Kranken	III. Latente Fälle	IV. Indirekter Kontakt mit der infizierten Umgebung des Kranken	V. Trinkwasser	VI. Nahrungsmittel	Luft- VII. Stäubchen- Infektion	Luft- VIII. Tröpfchen- Infektion	IX. Boden	X. Uebertragung seitens infizierter Tiere	XI. Tiere als Zwischenträger
Masern, Scharlach, Pocken	Wichtigster Infektionsmodus	Bedeutsam	Häufig vorkommend; außerordentliche Tenazität der Erreger in infiz. Wohnung!	—	—	Häufiger Infektionsmodus! Bodenstaub, Hautschüppchen.	Am Anfang der Erkrankung seitens der katarrhal. Sekrete!	—	—	—
Trachom	Wichtigster Infektionsmodus!	Beginnende Fälle!	Häufig durch Taschentücher und Handtücher!	—	—	Möglich?	—	—	—	Fliegen!
Gonorrhöe	Einziger Infektionsmodus	Chronische Gonorrhöe!	Sehr selten, wenn überhaupt vorkommend	—	—	—	—	—	—	—
Syphilis	Einziger Infektionsmodus	Fälle mit leichtesten Symptomen schon infektiös!	Glasbläser!	—	—	—	—	—	—	—
Cholera infantum	—	Autoinfektion vom Darm (?)	—	Häufig!	Typische Intoxikation durch pept. Bakt. d. Milch sowie durch Proteusinfektion von Gemüse, Früchten etc.	—	—	—	—	—

I. Infektionskrankheit	II. Unmittelbarer Kontakt mit dem Kranken	III. Latente Fälle	IV. Indirekter Kontakt mit der infizierten Umgebung des Kranken	V. Trinkwasser	VI. Nahrungsmittel	VII. Stäubchen- (Luft-Infektion)	VIII. Tröpfchen- (Luft-Infektion)	IX. Boden	X. Uebertragung seitens infizierter Tiere	XI. Tiere als Zwischenträger
Wundinfektionskrankheiten (Puerperalfieber)	Häufig	Häufig Infektion durch latent. Keime, durch Trauma (locus minor. resistentiae) aktiviert. – Autoinfektion in puerperio, vgl. S. 209 ff.	Häufig, teils durch übertragende Personen (mangelh. desinf. Hebammen u.s.w.), teils durch Wäsche, Verbandszeug u.s.w.	—	Bei Kindern Streptokokkenenteritis durch Milch	Häufig	Bedeutsame Infek. Gefahr durch Tröpfchen aus der Mundflüssigkeit gesunder Personen (oft Eiterkokken enthaltend)	—	—	—
Maligner Oedem und Tetanus	—	—	—	—	—	—	—	Wunden, die mit (gedüngter) Erde verunreinigt sind!	—	—
Milzbrand*)	Vorkommend	—	Vorkommend	—	Fleisch milzbrandiger Tiere in rohem Zustand genossen	Hadernkrankheit!	Typischer Infektionsmodus bei Milzbrandpneumonie	Bodenstaub von infizierten Orten!	Typischer Infektionsmodus	Fliegen als Ueberträger
Lyssa*)	—	—	—	—	—	—	—	—	Typischer Infektionsmodus	—
Rotz*)	Vorkommend	—	Vorkommend	—	—	—	—	—	Typischer Infektionsmodus	—

*) Bei den auf den Menschen übertragbaren Tierseuchen sind nur die für die Infektion am Menschen geltenden Verhältnisse berücksichtigt.

Berichtigung.

Tafel III letzte Zeile lies: (bei Bakterien **aus** Periplaneta).

III.

Die allgemeinen Methoden der Bakteriologie.

Von

Prof. Dr. **E. Friedberger** und Dr. **H. Reiter**,

Berlin.

Mit 150 Figuren im Text.

I. Kapitel.

Methoden der Bakterienbetrachtung.

1. Das Mikroskop.

Das für die Zwecke der bakteriologischen Untersuchung zur Verwendung kommende Mikroskop erfordert sowohl, was das Stativ, wie vor allem auch den optischen Apparat anlangt, eine Reihe von besonderen Einrichtungen, deren das zu anatomischen Untersuchungen gebräuchliche, wenigstens für die gewöhnlichen Zwecke, nicht bedarf.

Bezüglich des Stativs ist erforderlich, daß sich der Tubus durch eine gröbere Zahneinrichtung an dem Oberteil des Statives auf- und abbewegen läßt; eine Mikrometerschraube muß die feine Einstellung bis zu 0,001 mm gestatten. An dem Unterteil des Statives ist eine Kippvorrichtung angebracht, die gestattet, den Tubus in eine schräge oder horizontale Richtung zu bringen, wie dies beispielsweise zur Photographie meist geschieht.

Der am Kippstück verschiebbar befestigte Beleuchtungsapparat nach Abbe [1 u. 2] (Fig. 1) setzt sich aus Spiegel, Irisblende und Kondensorsystem zusammen:

Kondensor.

Er besteht aus einer bikonvexen und einer halbkugeligen Linse. Der Brennpunkt der Kondensorlinsen liegt für parallele Strahlen sehr nahe der Objektebene, wodurch ein Strahlenkegel von sehr großem Oeffnungswinkel zu dem Objektiv gelangt.

Der ganze Beleuchtungsapparat muß in der Richtung der optischen Achse (d. h. nach oben und unten) verschiebbar sein, da der Vereinigungspunkt der von der Lichtquelle ausgehenden Strahlen, der sich möglichst nahe an der Objektebene befinden soll, je nach der Entfernung der Lichtquelle verschieden hoch liegt.

Spiegel.

Die meisten Strahlen werden dann in dem Objekt vereinigt, wenn sie parallel die Kondensorlinse treffen. Dies ist aber bei Verwendung des Hohlspiegels nicht der Fall, er liefert konvergente

Strahlen. Daher ist bei dem Gebrauch des Abbeschen Beleuchtungsapparates in der Regel der Planspiegel zu benutzen, der Hohlspiegel nur bei naher Lichtquelle und Anwendung schwacher Vergrößerung.

Blende.

Nicht für alle Zwecke ist die bei Verwendung des Beleuchtungsapparates erzielbare maximale Beleuchtung des Objekts angezeigt. Man unterscheidet nach R. Koch [24 u. 25] zwei Arten mikroskopischer Bilder, das Strukturbild oder Diffraktionsbild und das Farbenbild oder Absorptionsbild. Das Strukturbild kommt durch

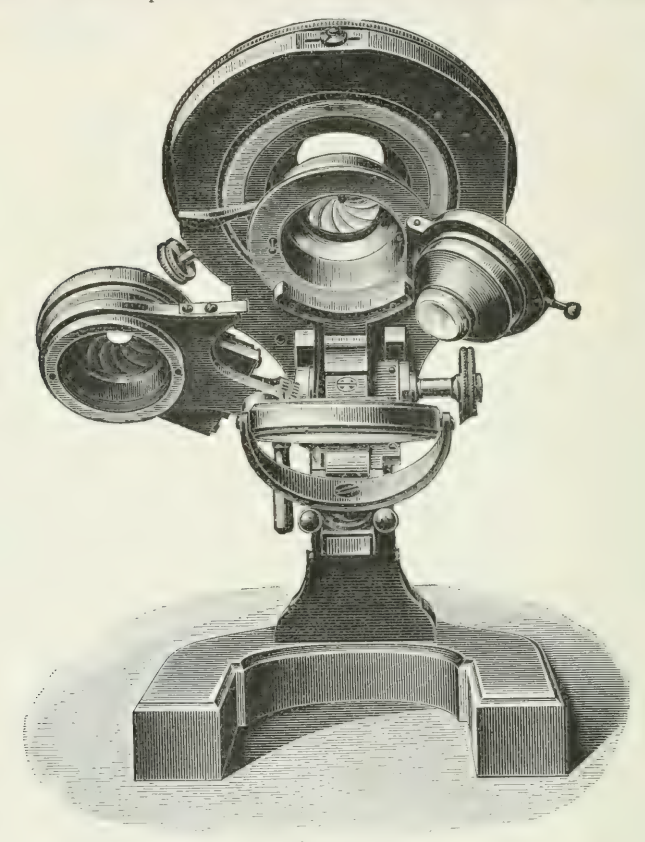


Fig. 1.

Differenzen im Lichtbrechungsvermögen der einzelnen Teile des Präparates mit der Einschlußmasse zustande. Anders das Farbenbild, das nicht durch Diffraktion der durchgehenden Strahlen, sondern durch Absorption der Strahlen an den gefärbten Elementen erzielt wird.

Es leuchtet ohne weiteres ein, daß für die Erzeugung des aus Linien und Schatten bestehenden Strukturbildes die maximale Beleuchtung ungeeignet ist. Hier ist der Kondensor ganz auszuschalten, was bei den neueren Mikroskopmodellen sehr bequem durch seitliches Herausklappen mittels eines Scharniergelenkes zu bewerkstelligen ist (s. Fig. 1), oder in seiner Wirkung durch die Einschaltung der eng-

gestellten Irisblende aufzuheben wird. Bei der Betrachtung gefärbter Präparate ist die Blende ganz zu öffnen, damit ein Beleuchtungskegel von möglichst großer Oeffnung erzielt wird, der das Strukturbild auslöscht.

Die Blenden befinden sich an einem Träger zwischen Spiegel und Kondensorlinse nahe dem Brennpunkt der letzteren.

Am Blendungsträger ist ein Zahn- und Triebwerk angebracht, vermittels dessen die Irisblende zur Erzielung einer schiefen Beleuchtung nach der Seite verschoben werden kann.

Das Objektiv im allgemeinen.

Die Linsen des optischen Systems sollen aplanatisch sein, d. h. sowohl in bezug auf die sphärische wie chromatische Aberration korrigiert sein. Die sphärische Aberration kommt dadurch zustande, daß besonders bei den Linsen mit kleinem Krümmungsradius die Brennweite der Randstrahlen kleiner ist als die der Strahlen in der Nähe der optischen Achse. Auf diese Weise entstehen verschwommene Bilder.

Die chromatische Aberration ist Folge der verschiedenen Brennweite der beim Durchgang durch die Linse in die einzelnen Spektralfarben zerlegten Strahlen des homogenen Lichtes.

Durch geeignete Krümmung der Linsenoberfläche resp. durch Kombination verschiedener Glassorten und Zusammensetzung verschiedener Linsen lassen sich diese Fehler bedeutend verbessern.

Die bei der Verwendung derartiger aplanatischer Linsen noch bleibenden geringen Farbenreste, „sekundäres Spektrum“. und die Reste der sphärischen Aberration werden durch die Apochromatobjektive in Verbindung mit den Kompensationsokularen beseitigt.

Da für die Betrachtung bakteriologischer Präparate mittlere Vergrößerungen in der Regel nicht zur Anwendung kommen, genügt in der Mehrzahl der Fälle ein schwaches Objektiv (Leitz 3, Zeiß AA) neben dem wichtigen Immsersionsobjektiv.

Die Immersionslinse.

Das Prinzip der Immersion wurde zuerst von Amici angewandt; die „homogene Immersion“ rührt von Stephenson her. Vor allem aber hat sich Abbe hohe Verdienste um die Berechnung und Konstruktion der Immersionslinsen erworben.

Bei Verwendung der Immersionslinse wird zwischen Deckglasoberfläche und Frontlinse eine Flüssigkeit gebracht, die ungefähr den gleichen Brechungsexponenten wie Glas besitzt, nämlich Cedernöl („homogene Immersion“) oder Wasser. Dadurch wird die Brechung an der unteren Linsenfläche gänzlich aufgehoben und es gelangen Strahlen in das Objektiv, die sonst beim Uebertritt aus dem Deckglas in Luft vom Einfallslot abgelenkt und nicht in das Objektiv dringen würden.

Auf diese Weise ist es möglich, Strahlenkegel von größerem Oeffnungswinkel (der Winkel, den die Randstrahlen mit dem Brennpunkt der Linse als Scheitel bilden) als bei den gewöhnlichen Systemen („Trockensystemen“) zu benutzen. Eine Linse mit an und für sich geringerem Oeffnungswinkel kann umgekehrt mehr Strahlen

aufnehmen, falls sie mit dem Objekt durch eine homogene Flüssigkeit verbunden ist, als eine Trockenlinse von größerem Oeffnungswinkel, weil bei dieser ein Teil der Strahlen durch Ablenkung verloren geht. Es kommt also für das „Auflösungsvermögen" eines Linsensystems neben dem Oeffnungswinkel noch vor allem der Brechungsexponent des zwischen Deckglas und Frontlinse befindlichen Mediums in Betracht. Der Oeffnungswinkel ist bei einem Trockensystem stets kleiner als 180°. 180° könnte er theoretisch betragen, wenn das Objekt in der unteren Linsenfläche läge. In diesem Falle wäre der Sinus des halben Oeffnungswinkels (gebildet von einem Randstrahl und der optischen Achse der Linse) = 1.

Bei der Verwendung der Immersion wird der Sinus entsprechend dem Brechungsexponenten des Immersionsmediums kleiner. Es können theoretisch um so viel größere Strahlenkegel benutzt werden, bis der Sinus des halben Oeffnungswinkels wieder = 1 ist. (Auf Luft reduziert Strahlenkegel von einem Oeffnungswinkel über 180°.)

Die Leistungsfähigkeit des optischen Apparates.

Der wesentliche Bestandteil des Mikroskops ist das Objektiv und die Vergrößerung in erster Linie von diesem abhängig. Zu starke Okulare sind in der Regel zu vermeiden, da sie nur die Fehler des Objektivs vergrößern.

Für die Leistungsfähigkeit des Objektivs und damit für die Leistungsfähigkeit des Mikroskops überhaupt sind die folgenden drei Momente zu berücksichtigen.

1. Das Vergrößerungsvermögen: es ist umgekehrt proportional der Brennweite des Objektivs.

2. Das Begrenzungsvermögen, d. h. das Vermögen, ein scharfes Bild ohne Farbenringe zu geben: es ist von der genauen Zentrierung der Linsen und Aufhebung der sphärischen und chromatischen Aberation abhängig.

3. Das Auflösungsvermögen, d. h. die Fähigkeit des Objektivs, die feineren Strukturen des Objekts zur Darstellung zu bringen. Das Auflösungsvermögen ist abhängig von der Größe der numerischen Apertur. Durch eine zu starke numerische Apertur wird jedoch andererseits wieder das Begrenzungsvermögen herabgesetzt.

Zur Prüfung des Begrenzungsvermögens lassen sich mikroskopische Schnitte verwenden, die aus scharf umgrenzten Elementen bestehen. Sehr gut kann man es an den Rändern gebrochener Exemplare von Pleurosigma angulatum studieren. Die Ränder müssen scharf sein und dürfen nur schmale Farbensäume haben.

Zur Prüfung des Auflösungsvermögens eignet sich gleichfalls diese Diatomee. Mit schwachen Vergrößerungen erscheint sie gestreift, bei stärkerer tritt Felderzeichnung auf, bei Wasserimmersion erscheinen regelmäßige Sechsecke und bei noch stärkerer Vergrößerung lösen sich die Sechsecke in Kreise auf, zwischen denen dunkle Punkte liegen.

Der Strahlengang (s. Fig. 2).

Die aus dem Kondensor unter einem Winkel, der um so größer, je weiter die Irisblende geöffnet ist, austretenden Strahlen treffen auf das Objekt PQ, von hier aus treten divergente Strahlenbüschel

in das Objektiv ein, verlassen dieses konvergierend, werden durch die Kollektivlinse des Okulars in der Blendenebene vereinigt und lassen hier ein reelles Bild Q^1 und P^1 des Gegenstandes PQ entstehen. Durch die Vorderlinse des Okulars werden die von den Punkten $Q^1 P^1$ ausgehenden Strahlen als parallele Büschel auf der Netzhaut eines auf unendlich akkommodierten Auges zu einem reellen Bild vereinigt.

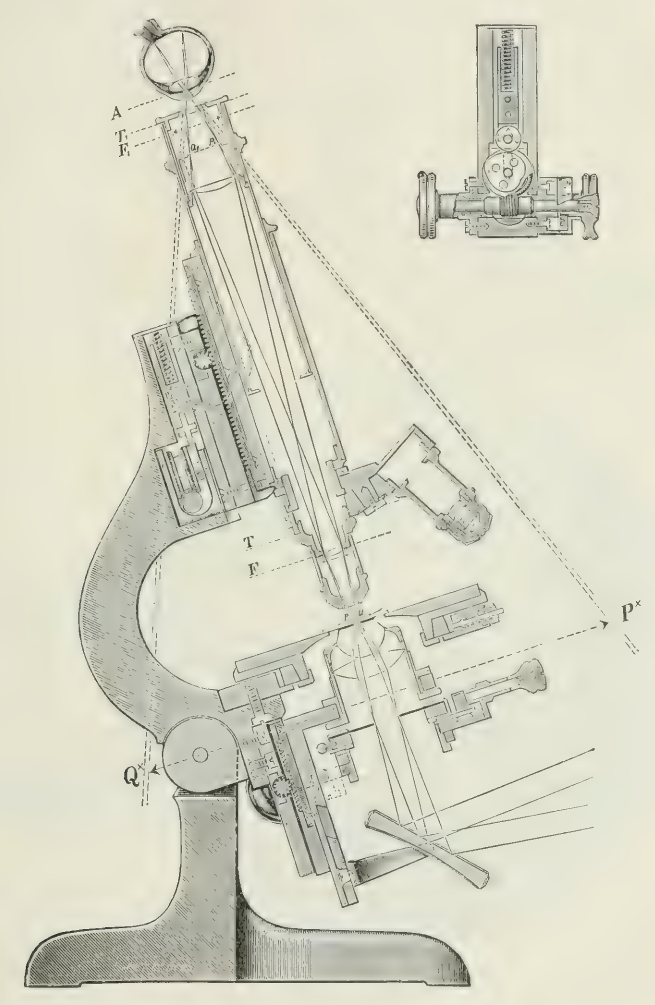


Fig. 2.

Die Entfernung zwischen der hinteren Brennebene des Objektives (F) und der vorderen Brennebene des Okulars (F^1) wird als optische Tubuslänge gleich $\triangle$ bezeichnet. Ist f^1 die Brennweite des Objektivs, f^2 die Brennweite des Okulars, so ergibt sich die Gesamtbrennweite f des Mikroskops nach folgender Gleichung $f = \frac{f^1 \cdot f^2}{\triangle}$.

Die Vergrößerung (Γ) des Mikroskops findet man nach folgender Gleichung $\frac{Q^{\times}P^{\times}}{PQ} = \frac{250}{f}$, wobei $Q^{\times}P^{\times}$ eine Linie darstellt, die man erhält, wenn man in der Entfernung der mittleren Sehweite von 250 mm vom Auge von dem nach rückwärts verlängerten, in das Auge fallenden Strahlenbüschel auf die Achse des Mikroskops ein Lot fällt.

Als Maß für die Leistungsfähigkeit des Mikroskops führte Abbe die sogenannte numerische Apertur ein. — Man findet sie nach der Gleichung $a = n \cdot \sin u$, wobei u die Hälfte des größten Oeffnungswinkels der vom Objekt ausgehenden und durch das Objektiv hindurchtretenden Strahlenbüschel, n den Brechungsindex des das Objekt umgebenden Mediums bedeutet.

2. Nebenapparate des Mikroskops.

Beweglicher Objekttisch (Fig. 3).

Er gestattet neben einer genauesten Durchmusterung der Präparate eine jedesmalige leichte Wiedereinstellung bestimmter Objektpunkte. Die Verschiebung des Präparates erfolgt vermittels zweier

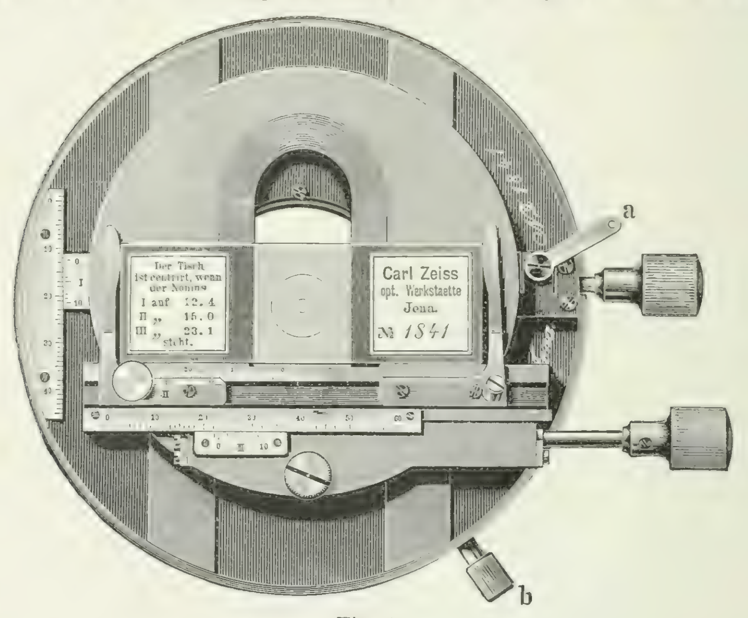


Fig. 3.

durch seitliche Triebschrauben beweglicher, zueinander senkrecht stehender Schlitten, die längs einer Skala laufen und mit Nonius versehen sind. Der von der Firma Zeiss gebaute große Kreuztisch besitzt noch eine dritte Skala nebst Nonius, um die Stellung des verschiebbaren Anschlages, an dem der Objektträger angedrückt wird, ablesen zu können. Mit Hilfe eines Zentrierglases, d. h. eines Objektträgers mit Strichkreuz, wird eine exakte Zentrierung des Tisches ermöglicht.

Heizbare Objekttische und Mikroskopbrutschränke.

Sie ermöglichen die Beobachtung lebender Bakterien unter konstanten, von der Außentemperatur unabhängigen Wärmegraden.

Der heizbare Objekttisch nach M. Schultze[46] (Fig. 4) besteht aus Metalltisch mit Kondensor und Thermometer, die Erwärmung erfolgt durch Flammen, die sich unter zwei seitlich am Tisch angebrachten flügelartigen Ansätzen befinden.

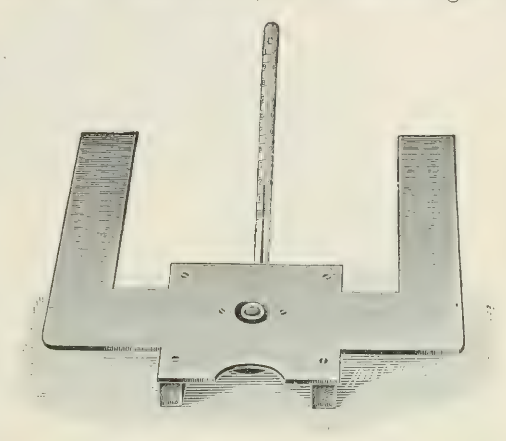


Fig. 4.

Der heizbare Objekttisch von L. Pfeiffer[35 u. 36] (Fig. 5) besteht aus einem Glaskasten, durch den entsprechend erwärmtes Wasser geleitet wird. Der Tisch kann auch direkt als Objektträger benutzt werden.

Bei dem Strickerschen heizbaren Objekttisch (Fig. 6) wird das erwärmte Wasser durch eine Metallkammer mit eingefügtem Thermometer geführt.

Kraus beschreibt einen neuen von Ingenieur Ehmann-Wien konstruierten heizbaren Objekttisch, der aus Glas mit Metallrahmen besteht und zum Reinigen auseinander genommen werden kann. Er wird durch eine kleine Warmwasserleitung gespeist. Durch einen Mikrobrenner wird Wasser in einem Siedegefäß erhitzt, steigt durch

Fig. 5.

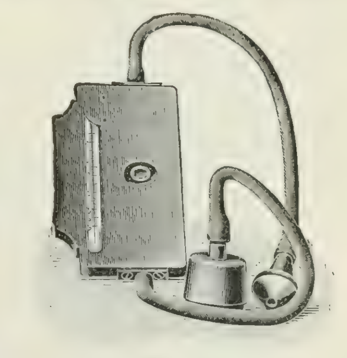


Fig. 6.

ein Steigerohr in ein Reservoir, in welchem sich der Thermoregulator für den Mikrobrenner befindet, geht durch einen Schlauch zum heizbaren Objekttisch, kühlt sich hierbei ab und wird durch das aufsteigende warme Wasser des Siedegefäßes angesogen. Die Objektträger liegen auf dem heizbaren Tisch auf und können auch mit Immersion untersucht werden.

Durch elektrischen Strom heizbare Objekttische wurden von Stein[56] und Kraus[27 u. 28] konstruiert. In dem hohlen Objekttisch nach Kraus liegt eine Silberspirale, die durch einen Batteriestrom erwärmt wird, und ihrerseits das den Objekttisch füllende Paraffinöl heizt. Die Regulierung erfolgt durch ein elektrisch einstellbares Kontaktthermometer.

Bei dem elektrisch heizbaren Objektträger von Zwintz und Thien[61] erfolgt die Regulierung der Temperatur durch eine Quecksilbersäule, die den Strom für den Heizwiderstand ausschalten kann.

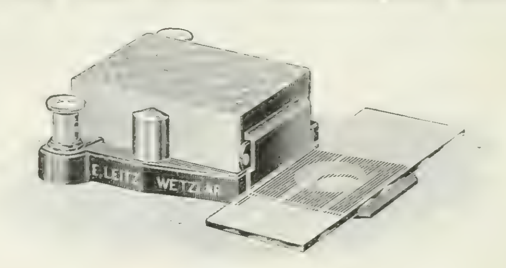


Fig. 7.

Ein elektrisch heizbarer Objekttisch, der gestattet, Temperaturen bis zu 1500° C zu erreichen, wurde von Jentzsch[20] angegeben. Für biologische Untersuchungen dürfte sich besonders der Apparat Nr. 4 des Autors eignen (Fig. 7).

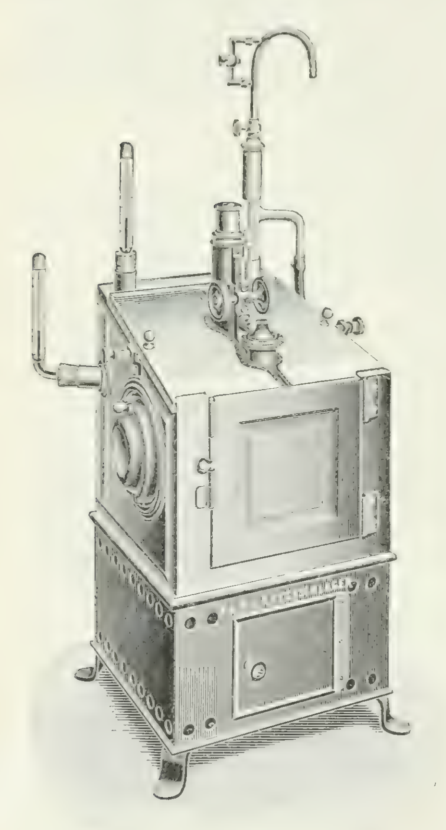


Fig. 8.

Die Schwankungen, denen die Temperatur in den gewöhnlichen heizbaren Objekttischen unter dem Einfluß der Außentemperatur ausgesetzt ist, werden am besten vermieden, wenn man das ganze Mikroskop, wie es Sachs („Lehrbuch der Botanik") zuerst getan hat, in einen nach Art eines Brutschrankes eingerichteten, doppelwandigen, heizbaren Kasten einsetzt, aus dem nur der Tubus herausragt (Fig. 8). Der Lichteinfall findet durch die aus Glas bestehende Vorderwand des Schrankes statt. Die Verschiebung der Objekte erfolgt von außen durch besondere Vorrichtungen. Die Regulierung und Heizung findet nach demselben Prinzip statt, wie es weiter unten für die gewöhnlichen Brutschränke geschildert wird. Derartige Mikroskopbrutschränke sind unter anderem von L. Pfeiffer[35 u. 36], Friedrich[9], Nuttal[33] und von Plehn[38] angegeben.

Zeichenapparate.

Bei allen Zeichenapparaten wird im Prinzip durch Brechung oder Reflexion an Prismen und Spiegeln das Bild auf die Zeichenfläche projiziert und gleichzeitig diese und das Objekt sichtbar gemacht.

Beim Abbeschen Zeichenapparat (Fig. 9) wird nach seiner Anbringung auf dem Okular die Zeichenfläche durch zweimalige Reflexion an einem seitlichen Planspiegel und der versilberten Hypothenusenfläche eines dem Okular aufsitzenden Prismas sichtbar gemacht. Das Objekt wird durch eine runde Oeffnung im Silberbelag

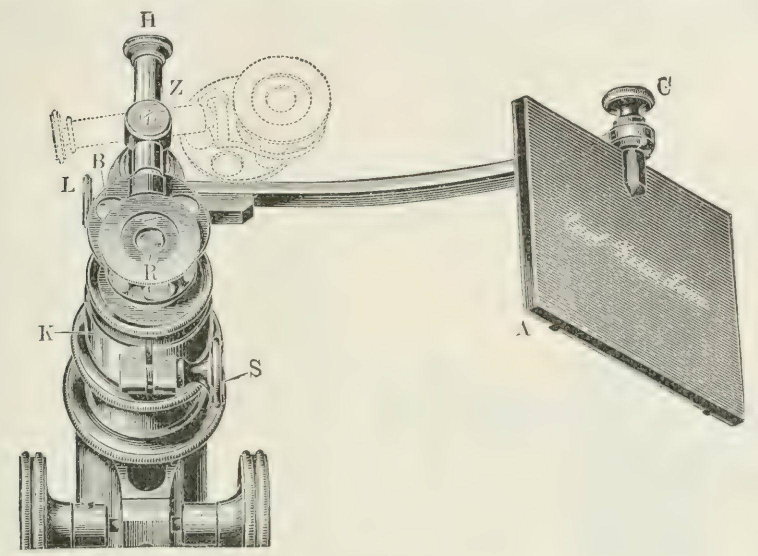


Fig. 9.

des Prismas mittels eines zweiten mit der Hypothenusenfläche an das erste angekitteten, durchsichtigen Prismas direkt beobachtet. Das Doppelprisma kann zur Seite geklappt werden, wodurch das Okular der direkten Beobachtung zugänglich wird. Das Licht der Zeichenfläche läßt sich durch Rauchgläser abdämpfen, die an der Mantelfläche einer über das Prisma gestülpten Kappe angebracht sind.

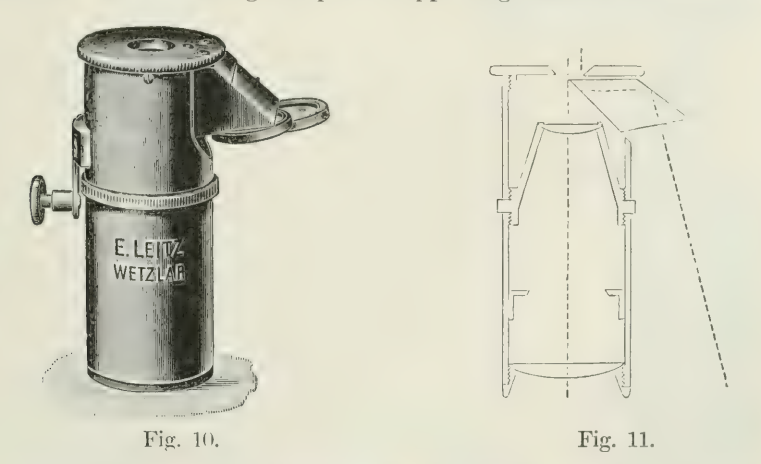


Fig. 10. Fig. 11.

Bei einem von Schiemenz[45] eingeführten Zeichenokular (Fig. 10 und 11) ist ein Prisma in das Okular seitlich eingesetzt. Durch eine zweimalige totale Reflexion an den Seitenflächen des Prismas wird die

Zeichenfläche sichtbar gemacht. Dämpfung der Zeichenfläche geschieht durch Einschalten grauer Glasplättchen vor die Prismafläche.

Bei dem Zeichenokular von Oberhäuser befindet sich ein Prisma im Innern des (rechtwinklig abgebogenen) Okulars, ferner ein kleineres außerhalb. Die beiden Prismen reflektieren das Bild des Objektes so, daß es auf dem Papier gesehen wird. An dem kleineren Prisma, das schmäler ist als die Pupille des Auges, kann man vorbeisehen und so gleichzeitig den zeichnenden Bleistift beobachten.

Mikrometer.

Man unterscheidet Okular und Objektivmikrometer. Die Größe der Objekte wird mit Hilfe des Okularmikrometers gemessen, es ist zwischen Augen und Kollektivlinse des Okulars eingefügt, die Augenlinse ist zur scharfen Einstellung des Mikrometers verschiebbar. Das Okularmikrometer mißt nur die Größe des virtuellen Bildes, die wahre Größe des Objektes erhält man durch Multiplikation der Zahl der von ihm ausgefüllten Teilstriche des Okularmikrometers mit dem vorher bestimmten Mikrometerwert des Objektes.

Fig. 12.

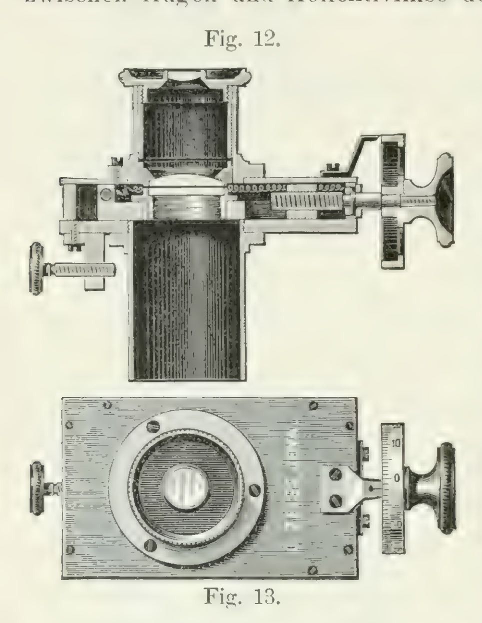


Fig. 13.

Für genauere Messungen dient das Okularschraubenmikrometer (Fig. 12 u. 13). Es besteht aus einem Ramsdenschen Okular von ca. 20 mm Brennweite oder einem geeigneten Kompensationsokular und einer Mikrometervorrichtung mit geteilter Trommel. Ein Intervall der Trommeleinteilung entspricht einer Verschiebung um 0,01 mm. Auch hier muß für jedes Objektiv der einem Trommelintervall entsprechende Wert mit Hilfe des Objektmikrometers genau bestimmt werden.

Okularzählnetze (nach Heim).

Sind auf der Oberfläche mit einem quadratischen Liniennetz durchzogen und dienen zur Keimzählung auf dicht bewachsenen Platten, zu Zählungen von Blutmischungen, zur Standardisierung von Vaccinen nach Wright etc.

Zeigerokular.

In diesen Okularen ist zwischen beiden Okularlinsen ein verschiebbarer Zeiger eingefügt, mit dessen Spitze man bestimmte Stellen des Präparates für Demonstrationszwecke markieren kann (Fig. 14).

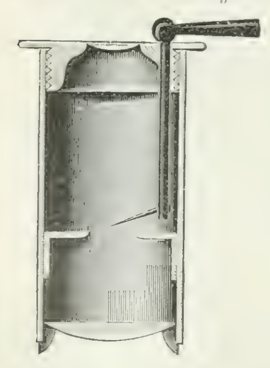


Fig. 14.

Zeiger-Doppelokular (EDINGER).

Das Doppelokular macht das von dem Objektiv entworfene Bild zwei Beobachtern gleichzeitig sichtbar, das Bild können die Beobachter mit einem im gemeinsamen Gesichtsfeld auftretenden Zeiger sich gegenseitig demonstrieren (Fig. 15).

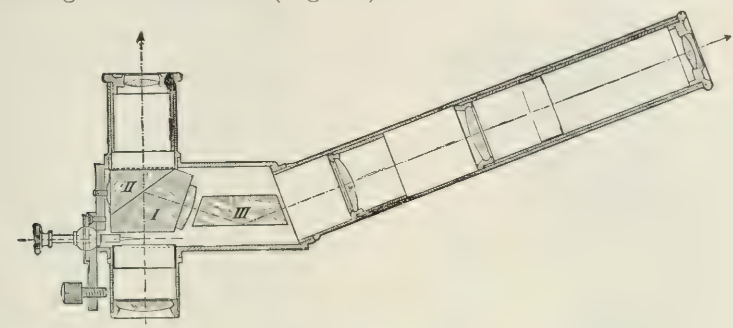


Fig. 15.

Zwischen Kollektivlinse und Augenlinse befindet sich ein Doppelprisma. — Seine Anordnung und der zwischen beiden befindliche dünne Luftraum bewirken eine teilweise Reflektion des Strahlenbündels. Während etwa $^2/_3$ des Lichtbündels seinen Weg geradlinig fortsetzt, wird das reflektierte Bündel mittels eines dritten Prismas dem zweiten Beobachter zugängig gemacht.

Objektmarkierer (Fig. 16).

Er soll die Wiederauffindung einer bestimmten Stelle des Präparates erleichtern. Nachdem man das Objekt in das Gesichtsfeldzentrum eingestellt hat, vertauscht man das Objektiv mit dem Objektmarkierer und ritzt mit seiner Diamantspitze um das Objekt einen kleinen Kreis in das Deckglas.

Apparat von SACHS-MÜKE[42]: Er besteht aus einem dem Oelimmersionssystem angepaßten Gestell, in dem sich 2 zur Linsenachse parallel verschiebbare, mit scharfen, genau zentrisch gearbeiteten Spitzen versehene Stifte befinden, die nach Einstellung des Linsensystems auf den seitlich des Präparates mit Papier oder dgl. beklebten Objektträger herabgeschraubt werden und dort bleibende Eindrücke hinterlassen.



Fig. 16.

Mikroskopierlampe.

Um bei künstlicher Beleuchtung ein möglichst großes Bild der Lichtquelle auf den Spiegel zu werfen, kann man zwischen Mikroskop und Lampe eine mit Wasser gefüllte Glaskugel (Schusterkugel) oder eine Konvexlinse eventuell mit Irisblende aufstellen.

Eine dem Tageslicht sehr nahe kommende künstliche Beleuchtung wird durch die KOCH-WOLZsche Mikroskopierlampe mit Zirkonleuchtkörper (nach SCHIEFFERDECKER) erreicht. Der Zylinder der Lampe ist

von einem innen geschwärzten Schornstein umgeben. Im Innern des Schornsteins ist ein Reflektor angebracht und gegenüber ein horizontal eingesetzter Blechzylinder. Dieser ist von einem in einem Korken eingelassenen etwa 1 cm dicken Glasstab durchbohrt; derselbe reicht bis nahe an den Mikroskopspiegel heran. Die Strahlen werden vom Reflektor des Schornsteins in das Ansatzrohr geworfen und gelangen mittels des Glasstabes durch totale Reflexion auf den Mikroskopspiegel.

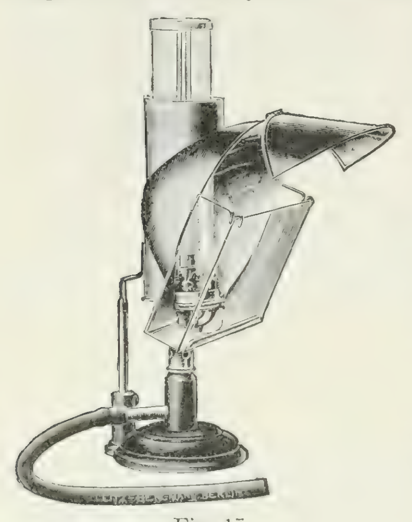


Fig. 17.

Mikroskopierlampe der Firma Leitz für Gasglühlicht (Fig. 17). Sie besitzt einen parabolischen Reflektor und einen Rahmen zum Einschieben einer blauen Glasscheibe.

Bei der Trösterschen [59] Mikroskopierlampe wird das Licht durch ein gerades, innen poliertes Metallrohr direkt auf den Spiegel des Mikroskops geworfen.

Der elektrische Beleuchtungsapparat von Noeske [32] ist in Form eines Objekttisches konstruiert und läßt sich leicht an jedem Mikroskop anbringen. Ein kleiner Akkumulator dient als Beleuchtungsquelle.

Tames [58] beschreibt eine einfache Mikroskopierlampe, die im wesentlichen aus einer kleinen, runden elektrischen Glühlampe mit mattem Glas von 5 bzw. 10 Kerzen Leuchtkraft besteht. Dieselbe ist in einem gußeisernem Gestell möglichst nahe dem Spiegel des Mikroskops befestigt; zwischen beiden ist eine matte Glasscheibe, die nicht viel Licht absorbiert, eingeschaltet, außerdem zur Absorption der gelben Strahlen ein hellgefärbtes Kobaltglas.

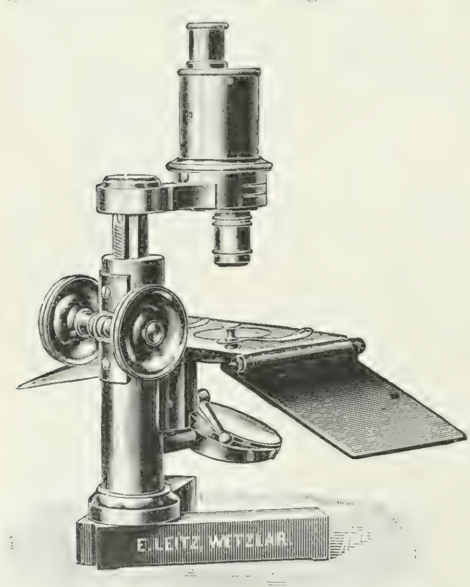


Fig. 18.

Das Lupenmikroskop.

Besonders für das „Fischen“ (s. u.) der Kolonien von der Platte ist die Benutzung ganz schwacher Vergrößerungen mit Hilfe des Lupenmikroskops zu empfehlen. Es besitzt zwei an den Seitenwänden des Objekttisches anzubringende Handauflagen.

Sehr bequem ist das Arbeiten mit dem von R. Pfeiffer [37] angegebenen bildaufrichtenden Präpariermikroskop

(Fig. 18). In dem Tubus befinden sich zwei gekreuzte Prismen, die durch ihre Wirkung das Betrachten bei aufrechtem Bild ermöglichen.

3. Die Dunkelfeldbeleuchtung.

Entwickelung und Prinzip: Die Leistungsfähigkeit der Mikroskope wird durch die Anwendung des Ultramikroskops mit Dunkelfeldbeleuchtung dahin erweitert, daß durch sie ein Objekt noch sichtbar gemacht wird, auch wenn sein Durchmesser weit unter $1/_{10\,000}$ mm herabsinkt, und — was wesentlich ist — auch dann, wenn das Gebilde nicht „selbstleuchtend“ ist. Schon im Jahre 1838 wurde von J. B. Reade auf eine neue Beleuchtungsmethode, die sogenannte Blackground Illumination hingewiesen. 1856 wurde von Wenham das Paraboloid und 1879 von Stephenson [57] eine konkave Kugelzone in Verbindung mit einer Ebene zur Dunkelfeldbeleuchtung benutzt. Durch Siedentopf und Zsigmondy [48–54] wurde

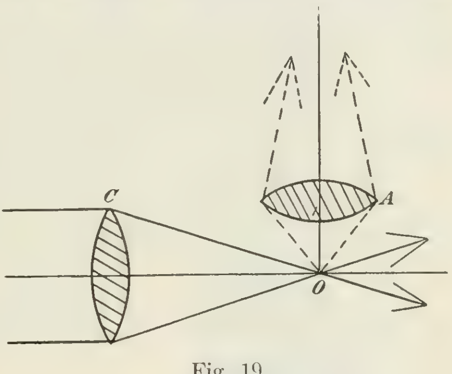


Fig. 19.

Fig. 20.

1903 eine Methode praktisch ausgearbeitet, ultramikroskopische Teilchen, d. h. solche unter 0,12 μ. sichtbar zu machen. Das Prinzip dieser Beleuchtung besteht darin, daß die Teilchen intensiv belichtet werden (Sonne, Bogenlampe). Das Licht wird durch ein Kondensorsystem auf das Objekt geworfen, die eingebetteten Teilchen werden durch die Aufsplitterung des Lichtes gleichsam selbstleuchtend. Ein Mikroskop vereinigt das rechtwinklig zum Strahlengang zerstreute Licht zu einem „Bild". Zur Sichtbarmachung der Teilchen wird demnach nicht das direkte Licht, sondern das abgebeugte benutzt, und die Teilchen wirken auf einem schwarzen Hintergrund selbstleuchtend (Fig. 19).

Von der Firma Leitz wird ein Apparat konstruiert, der sich an jedem Mikroskop anbringen läßt und in der eben beschriebenen Weise die Sichtbarmachung ultramikroskopischer Teilchen gestattet (Fig. 20).

Bei der neueren Dunkelfeldbeleuchtung geschieht die Abblendung dadurch, daß unter den Abbeschen Kondensor eine zentrale Scheibe eingelegt wird (Fig. 21). Die das Objekt treffenden Strahlen

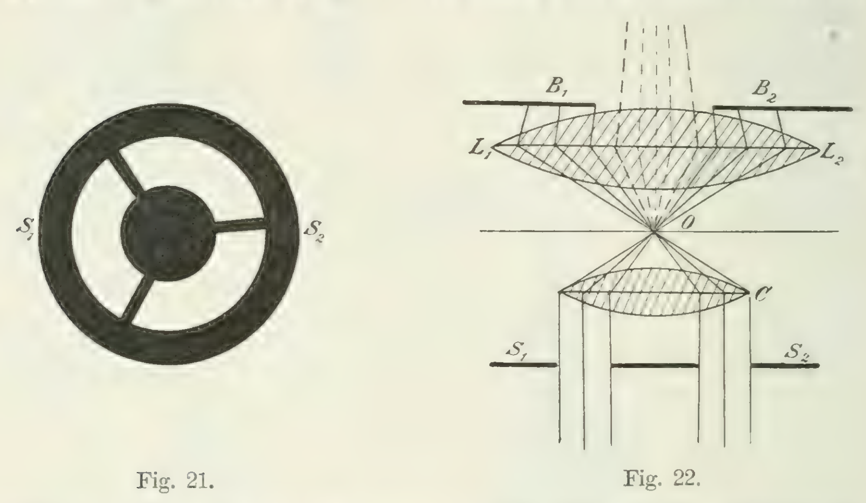


Fig. 21. Fig. 22.

werden durch eine in das Objektiv eingelegte Blende ferngehalten, so daß nur im Objekt abgebeugte Strahlen in das Objektiv gelangen können (Fig. 22).

Der Spiegelkondensor nach Reichert [39–41] (Fig. 23) besteht aus einer Plankonvexlinse mit sphärischer Krümmung, der mittlere Teil der konvexen Fläche ist abgeschliffen. Durch eine Blende werden alle Strahlen, deren Apertur geringer als 1,05 ist, ausgeschaltet. Wie bei der einfachen Dunkelfeldbeleuchtung muß zwischen Kondensor und Objektträger Immersionsöl eingefügt werden, die Betrachtung geschieht dort wie hier mit Trockenobjektiven.

Soll mit Oelimmersion gearbeitet werden, so muß man alle Strahlen von einer Apertur über 1,05 durch eine in das Objektiv eingefügte Blende zurückhalten (Fig. 24 *b*).

Der von der Firma Zeiss nach den Angaben von Siedentopf [45–54] konstruierte Paraboloidkondensor, der sich nur durch die Krümmungsoberfläche von dem Reichertschen unterscheidet, besitzt diesem gegenüber den Vorzug besserer sphärischer Korrektion und damit auch größerer Lichtstärke (Fig. 25).

Durch die Zentralblende (*B*) werden Strahlen von der Apertur 0 bis 1,1 abgehalten, die übrigen gehen durch den Kondensor (*P*) hindurch und werden im Fokus des Paraboloids am oberen Rande des Objektträgers (*O*), sobald sich Luft darüber befindet, reflektiert. Die Betrachtung erfolgt gleichfalls mit Trockensystemen unter Herstellung einer Oelverbindung zwischen Objektträger und Kondensor.

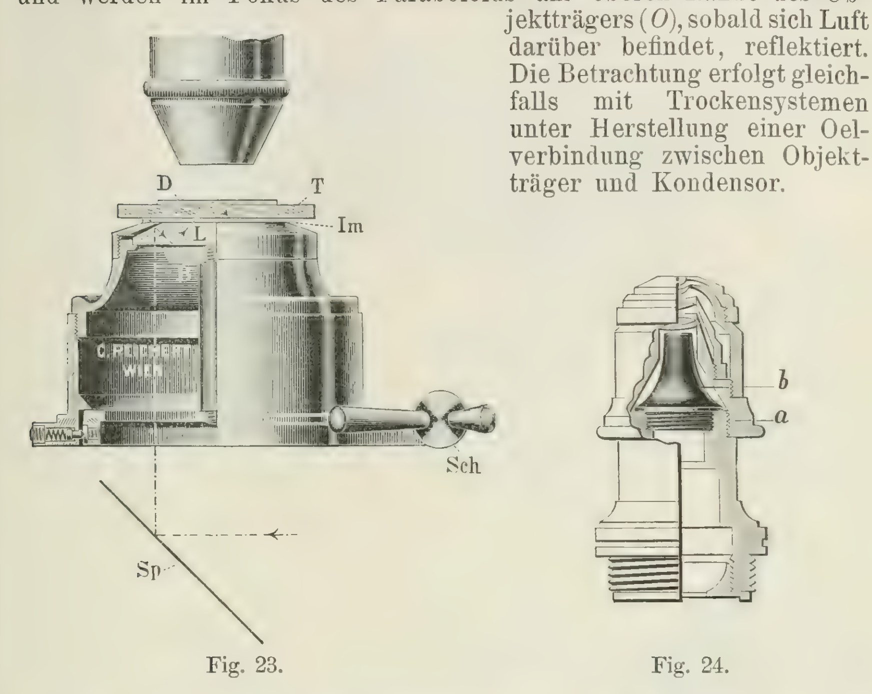


Fig. 23. Fig. 24.

Bei Verwendung von Immersionssystemen in Verbindung mit dem Paraboloidkondensor kann natürlich ohne weiteres eine Total-

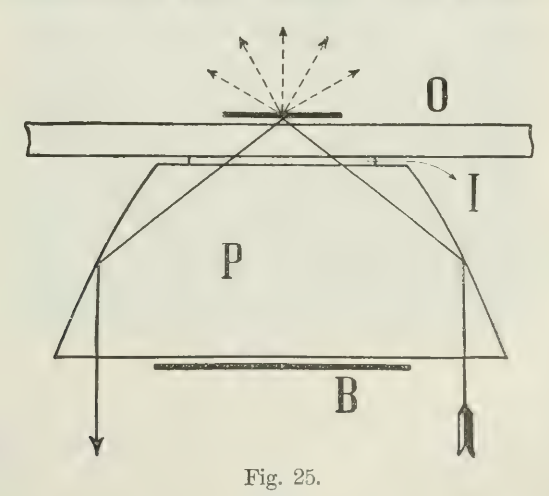
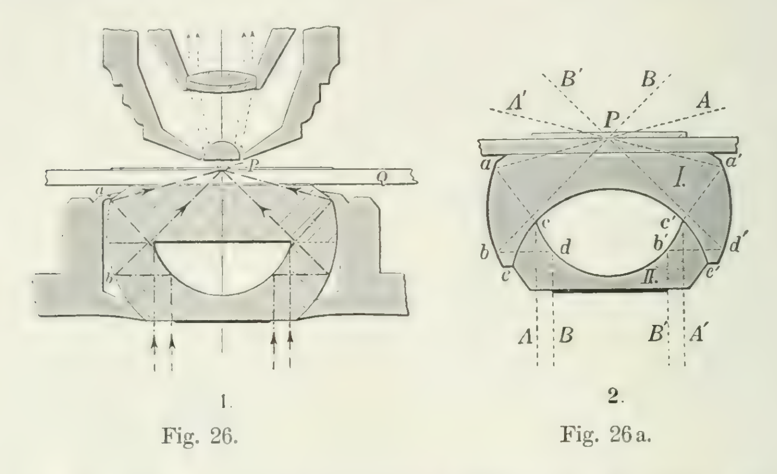


Fig. 25.

reflexion der beleuchtenden Strahlen an der Oberfläche des Deckglases nicht stattfinden, es muß auch hier die hohe Apertur des Objektives durch eine Einhängeblende unwirksam gemacht werden.

Zu gleicher Zeit wurde von der Firma Leitz nach den Angaben von v. Ignatowsky [21 u. 22] ein neuer Spiegelkondensor konstruiert, der durch die Anwendung zweier reflektierenden Flächen, einer inneren und einer äußeren, eine bessere Strahlenvereinigung und dadurch eine stärkere Beleuchtung des Objektes gestattete. Neuerdings ist die plane Trennungsfläche des Kondensors durch eine sphärische ersetzt worden (Fig 26 u. 26 a).



1. Fig. 26. 2. Fig. 26 a.

Fig. 27 zeigt eine photographische vergrößerte Aufnahme der aus dem Spiegelkondensor austretenden Strahlen.

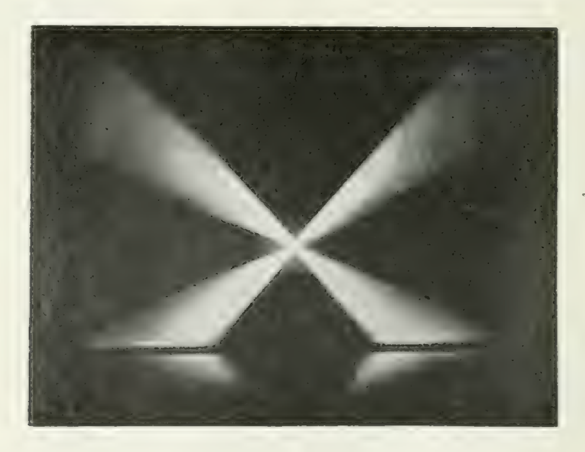


Fig. 27.

Die Kondensoren von Reichert und Leitz werden in zwei Ausführungen hergestellt: die eine Art läßt sich an die Stelle des gewöhnlichen Kondensors einschieben, die andere wird auf dem Objekttisch befestigt. — Der Zeisssche Kondensor kann nur in der ersten Weise angebracht werden. — Der Plattenspiegelkondensor von Leitz läßt sich zwecks einer Korrektion der Objektträgerdicke durch einen Hebel in der Achse des Mikroskops verschieben (Fig. 28).

Bedingung für das Zustandekommen eines guten Dunkelfeldes ist das Vorhandensein einer genügend starken Lichtquelle. Von der

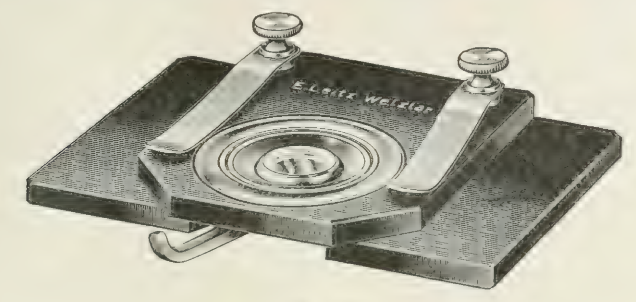


Fig. 28.

Firma Zeiss wird für diese Zwecke eine Nernstlampe empfohlen, deren Leuchtkraft bis zu 1000 Kerzen beträgt (Fig. 29).

Sehr gutes Licht liefert auch die von Leitz hergestellte Liliputbogenlampe (Fig. 30), die an jede vorhandene Lichtleitung unter Einschaltung eines Widerstandes angeschlossen werden kann. Zwischen

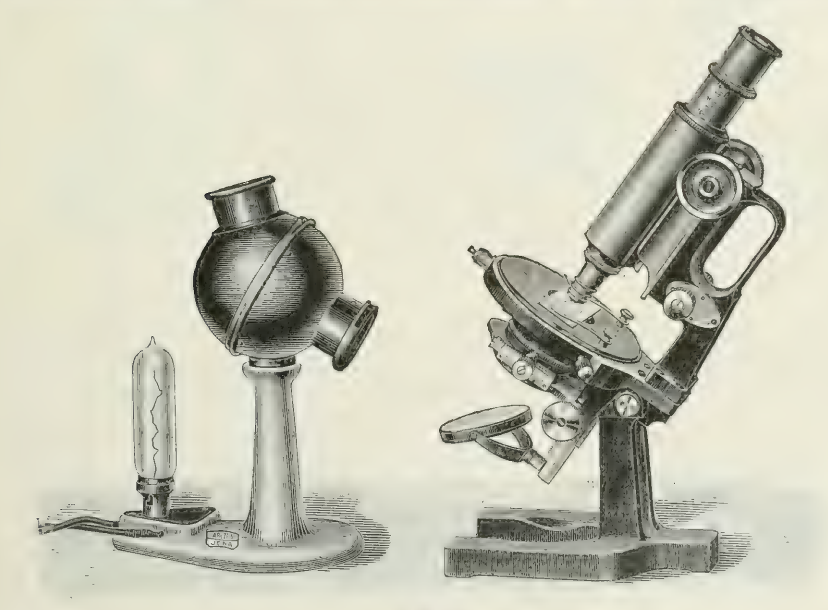


Fig. 29.

Lampe und Mikroskop wird zur Dämpfung des Lichtes eine Mattscheibe aufgestellt. — Ist nur eine Gasleitung vorhanden, so genügt auch hängendes Gasglühlicht unter Benutzung einer Schusterkugel als Sammellinse. — Bei dieser Anordnung wird unangenehme Wärmewirkung vermieden und der Planspiegel gleichmäßig mit Licht gefüllt.

Die Anwendungsweise des Dunkelfeldkondensors ergibt sich im Prinzip aus der nachstehenden Beschreibung, die speziell für den Kondensor von Leitz gilt.

Der Kondensor wird auf den Tisch des Mikroskopes gelegt und mit den Klemmen so festgehalten, daß der auf der Abbildung (Fig. 28) sichtbare Hebel an die Säule, also auf die Seite des Beobachters zu liegen kommt. — Mit Hilfe einer Beleuchtungslinse wird das Licht auf den Planspiegel konzentriert. Beim Gebrauch der Bogenlampe von 4 Ampère wird die Lampe, in deren Gehäuse sich die Beleuchtungslinse befindet, in einer solchen Entfernung vom Mikroskop aufgestellt, daß der vor dem Mikroskop sitzende Beobachter ihre Reguliervorrichtung bequem mit der Hand erreichen kann. Benützt man eine Nernstlampe oder Gasglühlichtlampe, so muß eine besondere Linse auf Stativ verwandt werden. — Man stellt die Lampe in eine solche Entfernung von der Linse, daß das aus ihr austretende Strahlenbüschel parallel wird.

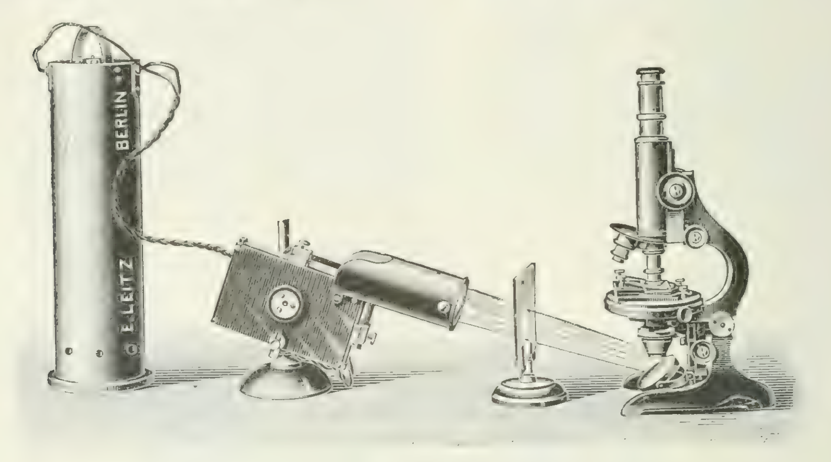


Fig. 30.

Um ein gutes Dunkelfeld zu erhalten, muß man den Kondensor auf das genaueste zentrieren. Zur Erleichterung der Zentrierung sind auf der oberen Fläche des Spiegelkondensors zwei kleine konzentrische Kreise eingeritzt. Diese bringt man mit Hilfe eines schwachen Objektives in die Mitte des Gesichtsfeldes, wodurch die Achse des Kondensors mit der Achse des Mikroskopes ungefähr zum Zusammentreffen gebracht und die anfängliche grobe Zentrierung erreicht wird. Die feinere Zentrierung geschieht dann mit Hilfe von stärkeren Objektiven. Auf die eingestellte Stelle des Kondensors bringt man nun einen Tropfen Cedernöl und legt den Objektträger (mit Deckglas versehen) auf.

Durch Heben und Senken der Dunkelfeldbeleuchtung mittels des schon erwähnten Hebels korrigiert man die Dicke der Objektträger und sucht unter Verwendung der Korrektionsfassung des Objektives ein Dunkelfeld zu bekommen, das auf möglichst dunklem Hintergrund die Bakterien hell leuchtend zeigt.

Es ist bei der Beobachtung mit der Dunkelfeldeinrichtung sehr darauf zu achten, daß der Objektträger, sowie das Deckglas möglichst sorgfältig gereinigt sind, damit Staubteilchen nicht störend bei der Beobachtung wirken können. Das Präparat selbst muß möglichst dünn sein, d. h. aus möglichst wenig Material hergestellt.

Im anderen Falle würden die Teilchen, die außerhalb der Einstellebene liegen, störende Reflexe hervorrufen. Außerdem müssen eventuell in der Oelschicht befindliche Luftblasen entfernt werden.

Literatur zum I. Kapitel.

1. Abbe, E., Gesammelte Abhandlungen, Bd. 1: Abhandlungen über die Theorie des Mikroskopes, Jena **1904**.
2. — Sitz.-Ber. d. Med.-Naturw. Gesellsch. zu Jena, 10. Jan. **1879**.
3. Abel, Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, Bd. 12, **1894**.
4. Beer, A., Der Wert der Dunkelfeldbeleuchtung für die klinische Diagnose der Syphilis. Münch. med. Wochenschr., Nr. 39, **1907**.
5. Best, Das Hornhautmikroskop nach Zeiss. Ges. f. Natur- u. Heilk. in Dresden, 9. Febr. **1907**.
6. Czapski, S., Theorie der optischen Instrumente nach Abbe. Breslau **1893**.
7. Dietrich, Demonstration des Paraboloidkondensors von Siedentopf. Berl. med. Gesellsch., 15. Juli **1908**.
8. Dippel, L., Das Mikroskop und seine Anwendung. 1. Teil: Handb. d. allg. Mikr. Braunschweig **1898**.
9. Friedrich, Mitteil. a. d. Kais. Gesundh.-Amt. Bd. 8.
10. Gaidukov, Ber. d. Deutsch. Bot. Ges., **1906**.
11. — Verh. d. Deutsch. Zool. Ges., **1906**.
12. Garten, Leitfaden der Mikroskopie, Leipzig **1904**.
13. Gleichen, Einführung in die med. Optik. Leipzig, W. Engelmann.
14. Hager-Mez, Das Mikroskop und seine Anwendung. Berlin, J. Springer.
15. Heimstädt, O., Apparat zur Dunkelfeldbeleuchtung und für Ultramikroskopie. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 50, H. 2, **1909**.
16. v. Hübl, Theorie und Praxis der Farbenphotographie mit Autochromplatten. Enzyklopädie der Photographie, H. 60. Halle, W. Knapp.
17. Hübner, Demonstration des Leitzschen Dunkelfeldkondensors. Wiss. Verein. am städt. Krankenh. Frankfurt a. M., 7. Jan. **1908**.
18. Jentzsch, Felix, Ueber Dunkelfeldbeleuchtung. Verh. d. Deutsch. Physik. Ges., 12. Jahrg. Nr. 22.
19. — Ein elektrischer Heizapparat für mikroskopische Untersuchungen. Zeitschr. f. wissensch. Mikr. u. mikr. Technik, Bd. 27, **1910**.
20. — Der Ultrakondensor. Verh. d. Deutsch. Phys. Ges., 12. Jahrg., Nr. 22.
21. v. Ignatowsky, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie, Bd. 25, **1908**.
22. — ebd., Bd. 26. **1909**.
23. Kaiser, W., Die Technik des modernen Mikroskopes. Wien **1901**.
24. Koch, R., Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, **1877**.
25. — Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankh. Leipzig **1878**.
26. König, Die Autochromphotographie. Photogr. Bibliothek, Bd. 23.
27. Kraus, R., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 32, Nr. 6, **1902**.
28. Kraus, R., Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, **1898**.
29. Leitz, Wetzlar, Das Mikroskop und seine Anwendung.
30. Löwenstein, Dreifarbenmikrophotographie. Zeitschr. f. Tub., Bd. 10, H. 1.
31. Neuhaus, R., Lehrbuch der Mikrophotographie. Leipzig, S. Hirzel.
32. Noesske, Elektrischer Beleuchtungsapparat für das Mikroskop. Physiol. Verein zu Kiel, 22. Febr. **1909**.
33. Nuttall, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 27, **1900**.
34. Petri, R. J., Das Mikroskop. Berlin **1896**.
35. Pfeiffer, L., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 2, **1887**.
36. — Die Protozoen als Krankheitserreger, **1890**.
37. Pfeiffer, R., Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 27, **1900**.
38. Plehn, F., Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, Bd. 8, **1890**.
39. Reichert, C., Ueber einen Spiegelkondensor zur Sichtbarmachung ultramikroskopischer Teilchen. 78. Vers. deutsch. Naturf. u. Aerzte, Stuttgart **1906**.
40. — Ein neuer Spiegelkondensor (Plattenkondensor). 79. Vers. d. Naturf. u. Aerzte, **1907**.
41. — Ueber die Sichtbarmachung der Geißeln und die Geißelbewegung der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 51, H. 1, **1909**.
42. Sachs-Müke, Einfacher Apparat zum Wiederauffinden bestimmter Stellen im mikroskopischen Präparat. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 26.
43. Scheffer, W., Ueber mikrokinematographische Aufnahmen. Berlin. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 12.

44. Scheffer, W., Wirkungsweise und Gebrauch des Mikroskopes und seiner Hilfsapparate. B. G. Teubner, Leipzig, **1911**.
45. Schimenz, P., Die neuen Zeichenokulare von Leitz. Zeitschr. f. wissensch. Mikr., Bd. 12, **1895**.
46. Schultze, M., Arch. f. mikr. Anat., Bd. 1, **1865**; Bd. 9, **1873**.
47. Schumberg, Methode zur schnellen Herstellung von Projektionsbildern. Deutsche Med., **1906**, Nr. 3.
48 Siedentopf, Ueber die phys. Prinzipien der Sichtbarmachung ultramikroskopischer Teilchen. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 32.
49. — Ultramikroskopische Literatur in Zeitschr. f. Chemie u. Industrie d. Kolloide, Bd. 1, H. 6 u. 9, **1907**.
49. — Dunkelfeldbeleuchtung und Ultramikroskopie. Zeitschr. f. wiss. Mikr. u. f. m. Technik, Bd. 24, **1907**.
51. — Paraboloidkondensor. Zeitschr. f. wiss. Mikr. u. f. m. Technik, Bd. 24, **1907**.
52. — Paraboloidkondensor von Zeiss. Naturwiss.-Med. Ges., Jena, 20. Juni **1907**. — Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 30.
53. — Die Vorgeschichte der Spiegelkondensoren. Zeitschr. f. wiss. Mikr. u. f. m Technik, Bd. 24, **1908**.
54. — & Zsigmondy, Annalen der Physik, Bd. 10, **1903**.
55. Sievers, Untersuchungen über die Lumièrsche Dreifarbenphotographie. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 19.
56. Stein, Centralbl. f. wissensch. Mikr., **1884**.
57. Stephenson, Journal of the Microsc. Soc., **1878**.
58. Tames, T., Zeitschr. f. wissensch. Mikr., Bd. 18, S. 280.
59. Tröster, Eine neue Mikroskopierlampe. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 45, H. 6.
60. Zimmermann, A., Das Mikroskop. Leipzig und Wien **1895**.
61. Zwintz & Thien, Ueber einen neuen elektrisch heizbaren Objekttisch für Mikroskope. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 42, H. 2, **1906**.

II. Kapitel.

Das mikroskopische Präparat.

a) Das ungefärbte Präparat.

1. Der hängende Tropfen.

Die Bakterien werden mit Hilfe des Mikroskopes im lebenden und toten Zustande untersucht. Die Untersuchung im lebenden Zustande erfolgt am besten mittels des hohl geschliffenen Objektträgers im hängenden Tropfen (Fig. 31). Er wird folgendermaßen angelegt:

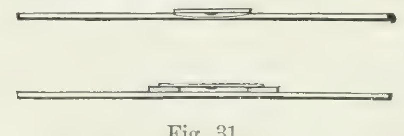


Fig. 31.

Auf die Mitte eines reinen Deckglases wird ein Tropfen der auf Bakterien zu untersuchenden Flüssigkeit mit einer ausgeglühten sterilen Platinöse gebracht. Soll festes Material untersucht werden, so wird eine Spur davon in einem auf das Deckglas aufgetupften Tropfen Bouillon, Peptonwasser, Agarkondenswasser oder Leitungswasser verrieben. Destilliertes Wasser eignet sich in der Regel wegen seines relativ hohen Keimgehaltes nicht. Das beschickte Deckglas wird mit einer Pinzette gefaßt und umgekehrt auf den mit

einem luftabschließenden Mittel, z. B. gelbe Vaseline, umzogenen Ausschliff eines hohlgeschliffenen Objektträgers aufgelegt und vorsichtig angedrückt.

Man kann auch, statt vorher den Wall des Objektträgers mit Vaseline zu umkleiden, nach dem Auflegen des Deckglases den Abschluß der Kammer vollziehen, indem man die Kanten des Deckglases ringsum mit verflüssigtem Wachs überzieht. Am einfachsten ist es, zu diesem Zweck mit dem Docht einer kleinen brennenden Wachskerze die Deckglasränder zu umstreichen. Dabei bleiben genügende Mengen geschmolzenen Wachses haften. Der Abschluß der Kammer durch das Deckglas muß überall dicht sein, da sonst der Tropfen schnell eintrocknet. Der hängende Tropfen gestattet die Beobachtung der morphologischen Verhältnisse der Bakterien, ihrer Zusammenlagerung, ihrer Struktur auf Grund der verschiedenen Lichtbrechungsfähigkeit der einzelnen Teile der Leibessubstanz gegenüber der Einschlußmasse, vor allem aber der Beweglichkeit.

Man hüte sich davor, zu viel Material in den hängenden Tropfen hineinzuimpfen, da ein zu großer Reichtum des Hängetropfens an Bakterien die genaue Beobachtung der Einzelindividuen und das Studium der Bewegungsfähigkeit stört. Auch sollen Bakterien, die bei Körpertemperatur wachsen, nicht in zu kaltem Wasser suspendiert werden, da in diesem Falle Kältestarre Bewegungslosigkeit einer an sich beweglichen Art vortäuschen kann.

Zur Untersuchung des hängenden Tropfens benutzt man enge Blendung, da es sich um ein ungefärbtes Präparat handelt und also nach dem Vorhergesagten ein Strukturbild erzeugt werden soll. Zunächst stellt man mit Hilfe der schwachen Vergrößerung den Rand des hängenden Tropfens ein. Da im Innern der völlig abgeschlossenen Kammer die Luft infolge Verdunstung der Suspensionsflüssigkeit mit Feuchtigkeit gesättigt ist, so schlagen sich bei geringer Abkühlung an der Innenseite des Deckglases rings um den Hängetropfen kleine Tautröpfchen nieder, die die Einstellung erleichtern. Sie befinden sich im Gesichtsfeld auf der einen Seite des sich scharf abhebenden Randes, auf dessen anderer Seite ein Teil des Hängetropfens sichtbar ist. Den eingestellten Rand schiebt man genau in die Mitte des Gesichtsfeldes. Alsdann hebt man den Tubus des Mikroskops mit dem groben Trieb, bringt das Immersionsöl auf das Deckglas und vertauscht das schwächere Objektiv mit der Immersionslinse. Nachdem die Blende bis zur Hälfte geöffnet ist, schraubt man die Immersionslinse so weit herunter, daß sie gerade in den Oeltropfen eintaucht. Unter Kontrolle des Mikroskops stellt man nun den Rand des hängenden Tropfens mit der Immersionslinse ein. Ein geringes Hin- und Herschieben des Objektträgers erleichtert dabei die Einstellung, da auf diese Weise der Rand leichter sichtbar wird und ein Eindrücken des Deckglases durch zu tiefes Herabschrauben der Immersionslinse vermieden wird. Schließlich kann man zur bequemeren Einstellung den Tropfen mit einer Spur Fuchsin oder Neutralrot färben, was die Bakterien nicht wesentlich schädigt.

Da bei guten Mikroskopen die Objektive gleich zentriert sind, so steht bei der starken Vergrößerung der Rand des Tropfens wiederum in der Mitte des Gesichtsfeldes.

Die Betrachtung des Randes ist am bequemsten, weil dort der Tropfen am dünnsten und damit das Bild am schärfsten ist. Ferner

sammeln sich infolge des hier regeren Gasaustauschs die beweglichen Bakterien gerade am Rande des Tropfens an; andererseits ist hier durch die dünne Flüssigkeitsschicht ihre Beweglichkeit etwas beschränkt, so daß man die morphologischen Verhältnisse am Rande bequemer studieren kann als in der Mitte, wo bewegliche Formen viel schneller dem Gesichtsfeld entschwinden.

An die Betrachtung des Randes schließt sich die Betrachtung der mittleren Partien des hängenden Tropfens an. Dabei hat man darauf zu achten, daß unbewegliche Arten leicht zu Boden sinken, und man muß deshalb die ganze Dicke des hängenden Tropfens mit der Linse durchdringen. Dies ist jedoch beim Immersionssystem in Anbetracht des geringen Abstandes zwischen Linse und Objekt nur dann möglich, wenn der Tropfen flach ist. Darauf ist beim Anlegen des Tropfens Rücksicht zu nehmen.

Arbeitet man bei dem Anlegen eines hängenden Tropfens streng aseptisch und verwendet man dabei flüssiges oder verflüssigtes Nährsubstrat, so läßt sich, besonders unter Zuhilfenahme eines heizbaren Objekttisches, die Entwicklung der Bakterien unter dem Mikroskop gut beobachten.

Will man ein bestimmtes Entwicklungsstadium der Bakterien festhalten, so hebt man vorsichtig das Deckglas hoch, setzt eine Spur Formalin oder 2-proz. Osmiumsäure zum Untersuchungstropfen, legt das Deckglas wieder auf und sorgt für einen guten Luftabschluß.

Ist die Untersuchung beendet, so dreht man das Deckglas so über den Einschliff, daß eine Ecke über den Rand des Objektträgers hervorragt. An dieser wird es vom Objektträger abgehoben und in eine desinfizierende Flüssigkeit gebracht. Dabei soll der keimhaltige Tropfen an keiner Stelle mit dem Objektträger in Berührung kommen. Letzterer ist dann ohne weiteres zu anderen Untersuchungen zu benutzen. Soll der hängende Tropfen als Dauerpräparat gefärbt werden, so befreit man das Deckglas mit Xylol von dem anhaftenden Cedernöl und der Vaseline, läßt es lufttrocken werden und behandelt es in der später zu beschreibenden Weise.

Für das Studium der Morphologie der Bakterien ist die Untersuchung des hängenden Tropfens nur von beschränktem Werte. Einzelheiten lassen sich namentlich bei sehr beweglichen Bakterien nur schwer oder gar nicht erkennen, es sei denn, daß man durch Zusatz einer Spur eines Narcoticums die Keime immobilisiert. Vor allen Dingen aber liefert diese Methode keine Präparate, die unbeschränkt haltbar sind. Man kann zwar derartige Präparate, wenn der Abschluß ein sorgfältiger ist, mehrere Tage lang aufbewahren und die Entwicklung der Bakterien studieren, aber schließlich verdunstet der Tropfen doch.

2. Das Burrische Tuscheverfahren[47].

Handelt es sich um das schnelle Sichtbarmachen von Mikroorganismen, ohne daß dabei die Bakterien fixiert und gefärbt werden sollen, so empfiehlt sich das von Burri in erster Linie für die Herstellung von Einzellenkulturen angegebene und ausgearbeitete Verfahren (näheres Kapitel III). In der Regel geschieht die Herstellung eines mikroskopischen Tuschepräparates in der folgenden Weise:

Pelikantusche 541 (zu beziehen durch Dr. G. Grübler & Co., Leipzig, hergestellt von der Firma Günther Wagner, Hannover und Wien) wird mit 9 Teilen Aqua dest. verdünnt, in gutgereinigte sterile Reagenzgläser gefüllt und unter Watteverschluß im Autoklaven eine halbe Stunde bei einer halben Atmosphäre sterilisiert. Vor dem Gebrauch läßt man die so vorbereitete Tuschesuspension gut verschlossen mindestens 2 Wochen stehen und verwendet dann nur die oberen Schichten.

Eine Oese des Untersuchungsmaterials wird mit einer Oese der Tusche auf einem Objektträger verrieben und mit Hilfe eines Deckgläschens in dünner Schicht ausgestrichen. Ist das Präparat lufttrocken geworden, so kann sich unmittelbar die Untersuchung mit Oelimmersion anschließen: Auf dunklem Grunde erscheinen die durchsichtigen Mikroorganismen und andere korpuskuläre Elemente als helle Gebilde, da diese die Lichtstrahlen hindurchfallen lassen, während die sie umgebenden Tuscheteilchen das Licht zurückhalten.

Hecht & Wilenko[111], die an luetischen Leichenmaterial arbeiteten, verdünnten dasselbe vor dem Verreiben mit einigen Tropfen Wasser und fügten dann erst die Tuschesuspension hinzu.

Frühwald[78], der das Verfahren zum Spirochätennachweis am Lebenden benutzte, fertigt erst gewöhnliche Ausstrichpräparate an, läßt sie trocknen und streicht dann die Tusche darüber aus.

Gins[94] verdünnt die Tusche nicht 1:10, sondern nur 1:1, und benutzt zum Verteilen einen dem Wrightschen „Spreader" nachgebildeten Ausstreicher.

Obgleich die meisten Autoren das rein mikroskopische Tuscheverfahren — namentlich zum raschen Spirochätennachweis — warm empfehlen, glauben doch einige Forscher vor einer Ueberschätzung der Methode warnen zu müssen, so u. a. Plaut[224 u. 225], Posner[227], Mulzer[196].

Vorteile des Tuschepräparates sind seine schnelle und leichte Herstellungsweise, seine Haltbarkeit, die Unabhängigkeit von dem mehr oder weniger ausgesprochenen Farbenaufspeicherungsvermögen des Mikroorganismus.

b) Das gefärbte Dauerpräparat.

Seitdem Koch (1877) gezeigt hat, daß Bakterien, in dünner Schicht auf Deckgläser ausgebreitet, ihre Form wahren und durch Behandlung mit Anilinfarben sich sichtbar machen lassen, benutzt man zum Nachweis der Bakterien und zum Studium ihrer Morphologie neben dem hängenden Tropfen diese gefärbten Dauerpräparate. Da die Färbung in gewissem Sinne ein chemischer Prozeß ist, so gibt sie uns auch die Handhabe zur Differenzierung morphologisch gleichartiger, aber in ihrem chemischen und physikalischen Verhalten differenter Bakterienaretn.

Methoden der Anreicherung zum mikroskopischen Nachweis der Bakterien.

Sind auf einfache Weise Bakterien im Untersuchungsmaterial nicht nachzuweisn, besteht aber doch der Verdacht einer spezifischen Infektion, so muß man versuchen, die eventuell nur sehr spärlich

vorhandenen Bakterien für den mikroskopischen Nachweis anzureichern.

Ruge[242] hat speziell für Erleichterung der Meningokokkendiagnose eine sehr einfache Methode angegeben: Auf sterilen Objektträger bringt man 6—8 Tropfen der zu untersuchenden Lumbalflüssigkeit, bedeckt den Objektträger mit einer Petrischale und läßt bei Zimmertemperatur allmählich eintrocknen. Ehe die Eintrocknung vollendet ist (nach 10—12 Stunden), ist eine deutliche Vermehrung der Keime erfolgt, so daß der mikroskopische Nachweis in den meisten Fällen gelingt.

Die größten Schwierigkeiten hat von jeher das Auffinden nur spärlich vorhandener Tuberkelbacillen im Auswurf gemacht, ganz besonders dann, wenn es sich um sehr zähe Sputa handelt. — Lassen sich in verdächtigem Auswurf keine Tuberkelbacillen auffinden, so hat die Wiederholung der Untersuchung unter Zuhilfenahme eines der folgenden Verfahren zu erfolgen:

Nebel[119] versetzt das Sputum in einem weithalsigen, mit Gummistopfen verschlossenen Gefäße mit der 8—10-fachen Menge klaren Kalkwassers und schüttelt kräftig. Nach vollständiger Homogenesierung wird das Sputum etwa 2 Minuten lang zentrifugiert. Die über dem Sedimente stehende Flüssigkeit wird in einen keimdichten Berkefeldfilter von etwa 15 ccm Inhalt gegeben und langsam filtriert. Der Rückstand wird in der üblichen Weise untersucht.

Nach Biedert[31] werden 15 ccm gut verrührten Sputums mit 30 ccm Wasser kalt vermischt und je nach der Dicke mit 4—8 Tropfen NaOH versetzt. Dann wird die Mischung unter Umständen gekocht, wobei 60—90 ccm Wasser zugefügt werden, bis das ganze homogen ist. Nach 2 Tagen wird das Sediment, das man in einem Spitzglase sich hat absetzen lassen, in der üblichen Weise untersucht.

H. Hammerl[106] fügte zum Sputum zwecks Homogenisierung das 5-fache seines Volumens gewöhnlichen Ammoniak, dem Kalilauge bis zu einer Konzentration von 1 Proz. hinzugesetzt war. Nachdem die Mischung einige Minuten kräftig geschüttelt, wird zu je 15 ccm unter Schütteln 5 ccm Aceton hinzugefügt. — Das nach $^1/_2$-stündigem Zentrifugieren gewonnene Sediment wird in der üblichen Weise untersucht.

Nakao Abe[2] fügte zu 5—10 ccm Sputum 15—30 ccm folgender Lösung:

2,0 Sublimat
10,0 Kochsalz
8,0 Wasser,

schüttelte 10 Minuten und zentrifugierte je 15 ccm 10 Minuten. Sehr bakterienarme Sputa werden durch Berkefeldfilter filtriert, Zentrifugat resp. Filterrückstand auf Objektträger gefärbt. —

Sachs-Müke[248-249] setzt Wasserstoffsuperoxyd (auch zu gleichen Teilen mit Sublimat gemischt) zu frischem Sputum. Durch den sich unter Aufbrausen entwickelnden Wasser- und Sauerstoff werden die Zellen zerrissen, die zähesten Ballen aufgelöst und die Tuberkelbacillen freigemacht, so daß sie sich dann beim Zentrifugieren im Sediment leichter auffinden lassen. Die Methode ermöglicht die Untersuchung der Gesamttagesmenge des Auswurfes. Sachs-Müke zieht die Wasserstoffsuperoxydmethode, die übrigens in ähnlicher

Form schon 1903 von Sorgo beschrieben worden ist, dem Antiforminverfahren (s. u.) vor, namentlich wenn es sich um nur nach Gram färbbares Virus, das durch das 50-proz. Antiformin eventuell geschädigt werden kann, handelt. Zur Untersuchung bringt Sachs-Müke etwa $^1/_2$ ccm Sediment auf einen Objektträger und verstreicht das Material mit der Pipette oder zieht es an einem zweiten Objektträger ab, läßt diese Menge lufttrocken werden und bringt wieder $^1/_2$ ccm Sediment dazu, läßt wieder lufttrocken werden und wiederholt dieses Verfahren nach Bedarf mehrmals. — Peters[219] empfiehlt zur Vermeidung der störenden Schaumbildung langsamen Zusatz des Wasserstoffsuperoxydes und wiederholtes Umrühren mit einem Glasstab. —

Ellermann & Erlandsen[66 u. 67] versetzen 10—15 ccm Sputum mit $^1/_2$ Volumen 0,6-proz. Natriumkarbonat und überlassen die Mischung 24 Stunden bei 37° der Autodigestion. Das Flüssige wird abgegossen und das Sediment zentrifugiert. Ein Volumen Bodensatz wird mit 4 Volumen 0,25-proz. Natronlauge verrührt, aufgekocht und noch einmal zentrifugiert. — Ellermann & Erlandsen haben die Methode auch zum Nachweis von Tuberkelbacillen im Harn herangezogen: Der durch Katheter entleerte Harn kommt in ein Uringlas oder in ein hohes Zylinderglas. Nach einiger Zeit wird der obenstehende Harn vom Niederschlag abgegossen. 10—15 ccm dieses Niederschlages werden in eingeteilte Zentrifugengläschen gebracht und sorgfältig zentrifugiert, vorher werden eventuell vorhandene Urate durch vorsichtiges Erwärmen entfernt. Nach dem Zentrifugieren wird der obenstehende Harn abgegossen. Das Volumen des Niederschlages wird abgelesen, mit 4 Volumen 0,25-proz. Natriumkarbonat gemischt und 24 Stunden im Brutofen (37° C) in dem Zentrifugengläschen stehen gelassen. (Wenn man Pankreatinverdauung vorzieht, muß man 25—50 cg Pankreatin und einige Tropfen Thymolspiritus zusetzen.) Falls die Reaktion der Flüssigkeit noch deutlich sauer ist, kann noch einmal Natriumkarbonatzusatz und Fortsetzen der Digestion durch einige Stunden notwendig werden. Die obere Schicht der Flüssigkeit wird abgegossen und der Rest sorgfältig zentrifugiert. Der Niederschlag wird endlich nach vollständigem Abgießen der obenstehenden Flüssigkeit mit 4 Volumen 0,25-proz. Natronlauge gemischt, bis alle Flocken verteilt sind, mit einem Glasstäbchen umgerührt und im Wasserbad bis zum Kochen erwärmt. Nach Abkühlen wieder sorgfältiges Zentrifugieren. Das Sediment wird dann zu Ausstrichpräparaten benutzt.

Die Nachprüfung der Ellermann-Erlandsenschen Methode durch H. Kögel[146], G. Jörgensen[134] und E. Herzfeld[121] haben durchweg sehr günstige Resultate ergeben.

Zum Nachweis der Tuberkelbacillen bei tuberkulöser Meningitis verfährt Manicatide[179] in der folgenden Weise: Er füllt eine Reihe von sterilen Reagenzgläsern mit Rückenmarkflüssigkeit; nach 10 bis 24 Stunden erhält man in den Gläsern ein leichtes, spinnengewebeartiges Gerinnsel. Dieses wird vorsichtig mit einer sterilen Platinnadel herausgenommen, auf einen Objektträger ausgebreitet, in feine Fibrillen auseinandergelöst, dann fixiert und nach den gewöhnlichen Methoden gefärbt.

Zum Nachweis der Tuberkelbacillen im Blut nimmt Rosenberger 5 ccm Blut aus der Armvene, fängt es sofort in 5 ccm 2-proz. Natrium-

citratlösung, die mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt ist, auf, schüttelt und läßt 24 Stunden kalt stehen. Von dem Sediment werden dicke Ausstriche angefertigt, die man bei mäßiger Wärme trocknen läßt.

Antiforminmethode: P. Uhlenhuth, Kersten und Xylander[286—291] machten im Jahre 1908 Mitteilung über ein Verfahren, das neben einer leichten Homogenisierung des Sputums den Vorteil hatte, alle nichtsäurefesten Begleitbakterien auszuschalten. — Es geschieht dies durch das Antiformin, eine Mischung von Eau de Javelle und Natronlauge, die die Eigenschaft hat, Schleim, Kot, Sputum, Keratin, Chitinsubstanzen zur Auflösung zu bringen. Auch Bakterien und Protozoen halten mit Ausnahme säurefester Bakterien dem Mittel nicht stand, es eignet sich daher das Verfahren außer zur Anreicherung der Tuberkelbacillen zum Zwecke des mikroskopischen Nachweises auch zur direkten Züchtung des Tuberkelbacillus aus dem Sputum (siehe Kapitel III).

20—30 ccm Sputum werden mit 55—65 ccm Aqua dest. plus 15 ccm Antiformin gemischt. Nach 1—2 Stunden ist eine Homogenisierung eingetreten, die man durch Umrühren mit einem Glasstabe und durch leichtes Erwärmen im Brutschrank oder Wasserbad noch beschleunigen kann. — Die homogenisierte Masse wird in einer rasch laufenden Zentrifuge scharf zentrifugiert und das Sediment nach einmaligem Waschen in Kochsalzlösung auf dem Objektträger ausgestrichen. — Die Ausstriche trocknet man am besten mit einer dünnen Schicht Eiweiß oder unbehandelten Sputums auf dem Objektträger oder Deckglas an.

Die Stärke der Konzentration des Antiformins richtet sich im allgemeinen nach der Zähigkeit des zu untersuchenden Sputums: bei dünnflüssigem genügt in der Regel eine 10-proz. Lösung, während man bei dickem zähen Sputum bis zu 25 Proz. hinaufgehen muß.

Thilenius[283] arbeitet mit 20—50-proz. Lösungen und setzt zur besseren Sedimentierung vor dem Zentrifugieren Alkohol hinzu.

H. Görres[97] gebraucht 25-proz., Gatti[93] sogar bis 70-proz. Lösungen, Lagrèze[158] schlug, da die Antiforminsedimente infolge ihres Alkaligehaltes sehr schwer auf dem Objektträger haften, vor, den Ausstrich ca. 3 Minuten in einer 2—3-promill. Sublimatlösung zu fixieren.

Hühne[129 u. 130] mischt den Bodensatz mit 2—3 Tropfen Eisessig und schüttelt um, solange Blasenbildung besteht, es erfolgt weiterer Zusatz von 2—3-facher Menge Aqua dest. und gleicher Menge Aether, Schütteln und Abzentrifugieren. — Seemann[265] benutzt zur besseren Haltung des Ausstriches 1 Teil geschlagenes Hühnereiweiß auf 10 Teile Aqua dest. mit 1 Proz. Formaldehyd. Von Hutzella[131] wurde eine Kombination des Antiforminverfahrens mit dem Tierversuch vorgeschlagen.

Klose[142] verfuhr zum Nachweis von Tuberkelbacillen im Stuhl folgendermaßen:

Zu 20—25 ccm einer 50-proz. Antiforminlösung bringt man ein erbsengroßes Kotstück und läßt diese Mischung 24 Stunden unter mehrfachem Aufschütteln bei Zimmertemperatur stehen, Zentrifugieren und zweimaliges Waschen des Bodensatzes mit physiologischer Kochsalzlösung, Anfertigen von Ausstrichen.

Hoffmann[126 u. 127] wies in zerquetschten linsen- und erbsengroßen Gewebsstücken, die er an den Objektträger antrocknete und mit Antiformin nachbehandelte, Tuberkelbacillen nach. — Krüger[151] konnte mit der Antiforminmethode auch das nicht nach Ziehl färbbare Tuberkulosevirus in allen untersuchten Fällen von Lupus auffinden. — Merkel[184] modifizierte das Uhlenhuthsche Verfahren zur Verwendung für die histologische Diagnose der Tuberkulose in der folgenden Weise:

Organstückchen werden frisch auf dem Gefriermikrotom in 30 bis 40 μ dicke Stückchen zerlegt und sofort in 15—20-proz. leicht erwärmter Antiforminlösung aufgefangen, in der sie sich fast momentan lösen. Nach kräftigem Zentrifugieren wird das entstandene Sediment 1—2mal in Aqua dest. gewaschen und auf gereinigte Objektträger, die vorher mit Eiweißglyzeringemisch oder Eiweißwasser bestrichen worden, ausgebreitet. Die Fixierung kann auch mit einer 2—3-promill. Sublimatlösung geschehen. — Auch in 10-proz. Formol oder Müllergemisch fixierte, ferner in Kaiserling oder in Alkohol aufbewahrte Organstücke eignen sich für diese Methode. — Schon in Paraffin eingebettete Gewebsstücke müssen mit Toluol, Alkohol und Wasser vorbehandelt werden.

Schnitter[261] entnimmt zum Nachweis von Tuberkelbacillen im Blut 10—15 ccm Blut, mischt es mit 30 ccm 3-proz. Essig- oder Zitronensäure. Nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde wird kräftig zentrifugiert, der Bodensatz mit Wasser aufgeschwemmt und 60 ccm 15-proz. Antiforminlösung zugesetzt. Nach $^1/_2$—1-stündigem Aufenthalt im Brutschrank wird zentrifugiert, das Sediment 2mal mit Wasser gewaschen und zu Ausstrichen verarbeitet. — Auch A. Lippmann[169] hat sich die von Schnitter angegebene Methode durchaus bewährt. —

Nach Beitzkes[14] interessanten Untersuchungen ist darauf zu achten, daß die an der Innenfläche der Wasserhähne sitzenden säurefesten Bakterien bei der Spülung nicht auf das Präparat gelangen und Anlaß zur Verwechslung geben.

Ligroinmethode: Das Prinzip dieser Methode begründet sich darauf, daß die Tuberkelbacillen vermöge ihrer wachsartigen Hülle eine stärkere Adhäsion zu dem fettlösenden Kohlenwasserstoff als zu dem wäßrigen Medium haben und infolgedessen beim Aufsteigen der spezifisch leichteren Kohlenwasserstofftröpfchen mit nach oben gerissen werden, wo sie sich dann an der Grenze der beiden Medien sehr zahlreich finden. —

Methode von L. Lange und Nitsche[159]: 5 ccm Sputum werden mit 50 ccm Normalnatronlauge gemischt, geschüttelt und bei Zimmer- oder Brutschranktemperatur bis zur völligen Homogenisierung stehen gelassen. Zusatz von 2 ccm Ligroin. Schütteln, bis eine dichte Emulsion entsteht. Im Wasserbad erfolgt eine Erwärmung auf 60—65°, bis eine scharfe Abscheidung des Kohlenwasserstoffes eingetreten ist. Aus der Grenzschicht unterhalb des Ligroins wird das Material entnommen und auf den vorher erwärmten Objektträger gebracht.

Modifikation nach Bogason[35]: An Stelle des Ligroins 18-proz. Petroleumäther, zur Homogenisierung 0,25-proz. Natron.

Kombination der Antiformin-Ligroinmethode und andere Kombinationen. G. Bernhardt[22] sowie Haserodt[108]

haben eine sehr glückliche Kombination der Uhlenhuthschen Methode mit dem Ligroinverfahren vorgeschlagen. Die Methode präsentiert sich folgendermaßen: Zu 5 ccm Sputum werden 20 ccm einer 20-proz. Lösung Antiformin hinzugefügt und mehrere Stunden bis zur völligen Homogenisierung stehen gelassen. Nach Zusatz von 25 ccm Leitungswasser und soviel Ligroins, daß eine 3—5 mm hohe Schicht über der Flüssigkeit steht, wird kräftig geschüttelt. Läßt man die Emulsion jetzt stehen, so scheidet sich der Kohlenwasserstoff in ca. 20—30 Minuten scharf ab, durch Erwärmen kann die Abscheidung begünstigt werden. — Die Entnahme des Materials erfolgt aus der Grenzschicht direkt unterhalb des Ligroins.

Nachprüfungen der Antiformin-Ligroinmethode durch v. Scheven[256], W. Münch[197], Bierotte[32], H. Hall[104], Skutetzky[268], Jacobson[133], Klose[142] u. a. haben ihren Wert glänzend bestätigt.

Koslow[147] hat eine Modifikation angegeben, die die Zentrifuge überflüssig macht: mit der halben oder gleichen Menge Antiformin homogenisierter Auswurf wird so verdünnt, daß auf 1 ccm Antiformin 10 ccm Wasser kommen. Die erhaltene Lösung wird mit der gleichen Menge einer Mischung von gleichen Teilen Aceton und Aether versetzt und kräftig geschüttelt. Beim Stehenlassen scheidet sich die Mischung in drei Schichten, deren mittelste die Tuberkelbacillen enthält. Der Antiformingehalt der Lösung darf nicht mehr als 7—8 Proz. betragen. Ein Vorteil der Methode ist das leichte Haften des Ausstriches auf dem Objektträger.

F. Loeffler[170–173] vermischt das Sputum mit 50-proz. Antiformin und kocht es auf, wodurch eine rasche Verflüssigung eintritt. Zu je 10 ccm der Lösung wird 1,5 ccm einer Mischung von Chloroform und Alkohol (1:10) gesetzt, geschüttelt, zentrifugiert und von der entstehenden Scheibe, die die Tuberkelbacillen enthält, werden mit Hühnereiweiß Ausstriche hergestellt.

F. Lorenz[175] schüttelt den Auswurf mit der 2—3-fachen Menge 15-proz. Antiformins bis zur völligen Homogenisierung, kocht im Reagenzglas auf, zentrifugiert und fertigt von dem Sediment, dem er einige Oesen Wasser zufügt, Ausstriche an.

Zahn[316] bediente sich zur Ausfällung der Tuberkelbacillen aus dem durch Alkali homogenisierten Sputum eines Zusatzes von Normalcalciumchloridlösung. Auch das mit 30 ccm 20-proz. Antiformins homogenisierte Sputum kann einen Zusatz von 1—2 ccm Normalcalciumchloridlösung, ev. 20 ccm Wasser erhalten. Jedoch muß hier eine Fixation des Niederschlages auf dem Objektträger durch Hinzufügen von etwas Sputum erfolgen.

Mende[183] hat das Zahnsche Verfahren nachgeprüft, es hat sich ihm außerordentlich bewährt, namentlich in Verbindung mit Antiformin.

Russ[243] hat zur Anreicherung von Tuberkelbacillen im Urin für den mikroskopischen Nachweis den elektrischen Strom benutzt: Er vermischt 1 oder 2 Teile Urin mit 1 Teil folgender Lösung: 1 Teil Aethylamin, 2 Teile Bromsäure, 4 Teile Milchsäure. Einen elektrischen Strom von 15 Volt und 2 bis 3 Milliamp. ließ er 8—18 Stunden lang auf eine Gesamtflüssigkeit von 100 ccm einwirken. Die Bacillen sammeln sich an dem negativen Pol an. Das Verfahren erwies sich als dem Zentrifugieren überlegen.

Die allgemeinen Prinzipien der Färbung.

Die Bakterienfärbung wie die histologische Färbung überhaupt bezweckt in erster Linie Sichtbarmachung von Objekten, die im natürlichen Zustande mikroskopisch nur unvollkommen oder gar nicht erkennbar sind, des weiteren aber die differente Darstellung verschiedener Elemente des Präparates. Da die Färbung, zum großen Teil wenigstens, wie erwähnt, ein chemischer Vorgang ist im Sinne einer Umsetzung von Gruppen des Farbstoffes mit entsprechenden Gruppen der zu färbenden Elemente, so ermöglicht sie ferner die Erkennung chemisch gleichartiger Substanzen auf Grund dieser mikrochemischen Reaktion. Zur Färbung der Bakterien werden fast ausschließlich die zuerst von C. WEIGERT (1875) empfohlenen Anilinfarben benutzt.

Die Anilinfarben kommen in Form von Pulvern in den Handel und sind einsäurige Salze von Farbbasen oder Alkalisalze von Farbsäuren. Man bezeichnet sie dementsprechend, obwohl ihre Reaktion neutral oder höchstens amphoter ist, nach EHRLICH als basische oder saure Farbstoffe. In Mischung saurer und basischer Farben kann es auch zur Bildung von Neutralfarben kommen, die als Salze von Farbbasen mit Farbsäuren aufzufassen sind. Die freien Basen resp. Säuren, besitzen eine weit geringere Färbekraft und Löslichkeit als ihre Salze und sind daher für histologische Zwecke nicht gebräuchlich. Die in der bakteriologischen Technik am meisten angewandten basischen Farbstoffe sind:

Fuchsin,
Methylenblau,
Safranin,
Bismarckbraun (Vesuvin),
Gentianviolett,
Methylviolett,
Kristallviolett.

Die sauren Anilinfarben sind zur Färbung der Bakterien nicht gebräuchlich; sie kommen aber in der bakteriologischen Technik gleichfalls zur Verwendung, als Entfärbungsmittel oder um in Gewebschnitten eine Kontrastfärbung der Gewebselemente gegenüber den Bakterien zu erreichen.

In die Klasse der sauren Anilinfarbstoffe gehören u. a.:

Eosin,
Säurefuchsin.
Fluorescin,
Congo.

Die chemische Konstitution der großen Menge von technisch verwendeten Anilinfarben kann hier nicht behandelt werden. Eine umfassende Zusammenstellung findet sich in dem ausgezeichneten Grundriß der Farbchemie von A. PAPPENHEIM (Berlin)[217], an den sich die folgenden Ausführungen anlehnen.

Die Muttersubstanzen der Farbstoffe bezeichnet man als „Chromogene“. In diesen ist ein wichtiges, mehrwertiges Atomkomplex, das „Chromophor“, enthalten. Die Chromogene haben an sich keine färbende Qualität. Dieses Vermögen gegenüber animalischen Stoffen kommt nur solchen Körpern zu, die ausgesprochene basische oder saure Eigenschaften haben. Die Chromogene

aber sind fast neutral, nur von minimalem Säure- oder Basencharakter. Sie erhalten die färbende Fähigkeit jedoch durch Zutritt von sauren oder basischen Gruppen, die die Verankerung mit den zu färbenden Elementen bewirken und als „Auxochrome" bezeichnet werden. Diese sind also das eigentlich wirksame Prinzip in der Bildung der Farbe aus den Chromogenen. Je nachdem sich die Chromogene mit Säure- oder Basengruppen verbinden, entstehen Farben von verschiedener Acidität resp. Basicität. Treten z. B. basische Gruppen zu ein saures Chromophor, so entsteht ein schwächerer basischer Farbstoff als bei Verbindung der betreffenden basischen Gruppen mit einem basischen Chromophor.

Neben dem erwähnten Auxochrom, das den unbedingt zur Färbung nötigen Bestandteil des Farbstoffes bildet, kann dieser noch andere Gruppen aufnehmen. Wichtig sind eine Reihe salzbildender Gruppen von saurem Charakter, Nitro-, Sulfo-, Karboxyl-, Nitrosogruppen. Von diesen verleihen die Nitro- und Sulfogruppen dem Farbstoff unbedingt, die Karboxylgruppe nur unter bestimmten Umständen sauren Charakter. Das Farbmolekül kann neben den bereits erwähnten Gruppen noch andere verankert haben, die jedoch chemisch indifferenter sind. Sie bewirken durch Vergrößerung des Farbstoffvolumens eine Verstärkung der Nuance des Farbkörpers. Außer von dem Molekularvolum ist diese abhängig von dem Charakter des Chromophors, das an sich farblos resp. verschieden intensiv gefärbt sein kann.

Bei jeder Färbung tierischer Gewebe mit den Anilinfarben spielen sich chemische und physikalische Vorgänge ab. Auf die große Reihe von Tatsachen, die für die doppelte Natur des Färbeprozesses sprechen, kann hier nicht näher eingegangen werden.

Die chromophile Eiweißmaterie ist nach Pappenheim, soweit sie substantiv direkt (also ohne Beize [siehe unten]) färbbar ist, größtenteils amphophil bezw. amphoter, d. h. sie besitzt basische (Amido-) und saure (Karboxyl-) Gruppen gleichzeitig im Molekül, hat den Bau von Amidokarbonsäuren. Daraus folgt, daß das meiste substantiv färbbare Eiweiß bei singulärer Färbung mit nur einem Farbstoff sowohl in basischen wie in sauren Farbstoffen tingierbar ist. Die wahre chemische Chromophilie eines Substrates ergibt die differentielle Kombinationsfärbung mit neutralen Farbgemischen, wobei elektive Dissoziation eintritt, indem die Farbbase an das Eiweiß mit prävalierenden sauren Karboxylgruppen geht und umgekehrt. — Auch viele Plasmen erweisen sich so als basophil. Das basophile Eiweiß der Bakterien ist übrigens nicht Kerneiweiß, sondern Plastin. Es ist also nicht alles Basophile Kernsubstanz und alle Plasmensubstanzen sind nicht eo ipso oxyphil. — Ein gutes Reagens auf Kernsubstanz ist das Methylgrün, es hat die spezifische Eigenschaft Chromatin zu färben, Bakterien dagegen nicht oder doch nur schwach. — Umgekehrt färbt sich Chromatin mit allen basischen und sauren Farbstoffen. Hierauf beruht z. B. die Elektivität der Methyl-Pyroninreaktion.

Neben der chemischen Färbung besteht eine physikalische, indem die Substrate sich durch Diffusion und Oberflächenattraktion der Farblösung mit dieser tingieren.

Manche basischen Farbstoffe färben die einzelnen Elemente des Substrates in verschiedenen Nuancen. Man bezeichnet diesen Vorgang als Metachromasie.

Die Zahl der an den Farbbildungskern verankerten Seitengruppen ist bei den meisten Farben von hoher Bedeutung für die Echtheit der Färbung, d. h. für die mehr weniger feste Verbindung mit den zu färbenden Elementen und für die Beständigkeit gegenüber Entfärbungsmitteln (s. u.). Bei einer großen Zahl von auxophoren und salzbildenden Gruppen, zumal von gleichem Charakter, ist die chemische Verbindung mit den tierischen Elementen eine sehr feste, während bei einem an indifferenten Gruppen reichen Molekül die eventuelle Echtheit der Färbung nur auf der schweren Diffusibilität der mit großem Volum ausgestatteten Farbmoleküle beruht. (Chemische Echtheit im Gegensatz zur physikalischen.) Für die Echtheit der Färbung kommen neben der Echtheit der Farben auch die entsprechenden chemischen und physikalischen Verhältnisse der zu färbenden Materie in Betracht.

Eine chemische Färbung ist um so echter, je mehr auxophore bezw. haptophore Gruppen der Farbstoff hat und je größer die Zahl (also die Avidität) der adäquaten chromatophilen Gruppen der Materie ist.

Die physikalische Färbung ist dann am echtesten, wenn Größe des Farbmoleküls und Porenvolum der Materie adäquat sind.

Auf dem verschiedenen Elektionsvermögen der Farben und dem verschiedenen Grad der Echtheit der Färbung beruht die färberische Differenzierung.

Die Verschiedenheit des Elektionsvermögens kommt bei der Differenzierung durch progressive Färbung in Betracht; diese beruht darauf, daß man bei Färbungen in passenden Lösungen den Prozeß dann abbricht, wenn gerade nur die Elemente mit höherer Affinität zum Farbstoff gefärbt sind, z. B.: schon die Bakterien, noch nicht oder wenig intensiv Zellelemente.

Auf der verschiedenen Echtheit der Färbung beruht die regressive Färbungsmethode, bei der in gefärbten Präparaten mit Entfärbungsmitteln die weniger echt gefärbten Teile (z. B. Zellen) entfärbt werden, während andere Teile (z. B. Bakterien), gefärbt bleiben.

Es ist für die Wirkung des Entfärbungsmittels Grundbedingung, daß der Farbstoff in ihnen löslich sei; je löslicher er ist, desto leichter geht in der Regel die Entfärbung vor sich (um so „unechter" ist der Farbstoff).

Das schwächste Differenzierungsmittel ist das Wasser, das, wenn auch sehr allmählich, so doch genügend in Wasser lösliche Farben aus dem Präparat auszieht und somit differenziert. Die betreffenden Farben können aber noch „alkoholecht" sein. Bedeutend kräftiger als Wasser wirkt nämlich Alkohol farbstoffentziehend. Allerdings ist dazu, wie Günther (Lehrb.) gezeigt hat, absoluter Alkohol, sofern die Präparate ganz trocken sind, unbrauchbar. Verdünnte alkoholische Lösungen entfärben jedoch ausgezeichnet, natürlich je nach dem Konzentrationsgrad verschieden schnell. Besonders kräftig wirkt der Alkohol, wenn man ihn als Alcohol absolutus abwechselnd mit Wasser verwendet, indem die dabei entstehenden starken Diffusionsströme die Farbe extrahieren. Der differenzierenden Wirkung des Alkohols kommt etwa die des Anilins und Nelkenöls gleich; noch stärker wirkt Glyzerin. Die Säuren sind das stärkste Entfärbungsmittel; am gebräuchlichsten ist eine stark verdünnte Essigsäure,

wirksamer sind Salzsäure, Schwefelsäure und Salpetersäure. Ihre Wirkung kann noch durch Verwendung in alkoholischer statt wäßriger Lösung erhöht werden. Am häufigsten findet salzsaurer Alkohol Verwendung, während Zusatz von Salpetersäure zu Alkohol sich weniger eignet, da dadurch eine Oxydation des Alkohols herbeigeführt wird.

Die entfärbende Wirkung der Säure kann einmal auf einer chemischen Zersetzung des Farbstoffs beruhen, dann aber kann die Säure (bei basischen Farbstoffen) sich mit der an sich schwer löslichen Base zu einem leicht löslichen Salz verbinden, nachdem sie die Base aus ihren Verbindungen mit dem zu färbenden Substrat an sich gerissen hat. Die entfärbende Wirkung durch Wasser, Alkohol und Säure kann sowohl gegenüber chemischen wie physikalisch gebundenen Farbstoffen statthaben; ist aber ein Farbstoff durch Wasser und Alkohol nicht extrahierbar, so handelt es sich um eine physikalisch echte Färbung, bei Resistenz gegenüber der Säure um eine chemisch echte Verbindung. (Es gibt auch chemische echte Verbindungen, die durch chemische Mittel extrahierbar sind.) Statt der Differenzierung mit Säure kann man auch mit sauren Farbstoffen extrahieren, oder einen alkoholischen Farbstoff durch einen echter färbenden austreiben.

Bei der progressiven wie bei der regressiven Methode kann mit mehreren basischen Farbstoffen nacheinander gefärbt und auf diese Weise eine differente Färbung erzielt werden.

Im Gegensatz zur monochromatischen (progressiven oder regressiven) Färbung beruht diese polychromatische Färbung in erster Linie auf dem Elektionsvermögen der Farben. Die polychromatische Färbung kann sowohl mehrzeitig (d. h. mit mehreren Farben nacheinander) wie einzeitig (d. h. mit einem Farbengemisch) vorgenommen werden. Differenzen in der Färbung kommen hier vor allem durch die verschiedene Affinität der einzelnen Substrate zu den Farben zustande. Diese Beziehungen zwischen Farbe und Substrat sind sowohl chemischer wie physikalischer Natur, so daß es sich auch bei der polychromatischen Färbung um chemische und physikalische Vorgänge zwischen Farbe und Substrat handelt (physikalische und chemische „Elektion").

Daneben bestehen auch Beziehungen der einzelnen Farbstoffe untereinander, indem der eine als „Beize" (s. u.) für den andern wirkt oder ein Farbstoff den anderen extrahiert.

Bei Gemischen von Farben gleichen (basischen oder sauern) Charakters beruht die Elektion der Farben nach Pappenheim im wesentlichen auf dem Verhältnis der Dichtigkeit der Materie zu der Größe der Farbstoffmoleküle. In einer solchen Farbmischung bevorzugen also helle Farben (mit kleinem Volum), Bakterien mit adäquatem (kleinen) Porenvolum und umgekehrt.

In neutralen Farbgemischen (Gemische von sauren und basischen Farbstoffen) fallen neutrale Farbsalze aus, die in einem geringen Ueberschuß einer der Komponenten wieder löslich sind. In Verbindung mit der zu färbenden Materie wird das neutrale Salz gesprengt und der basische resp. saure Anteil verbindet sich mit entsprechenden Gewebselementen, wodurch eine distinkte Färbung erzielt wird. Diese Färbungsmethode gibt daher ein genaues Urteil über die chemische Beschaffenheit der zu färbenden Elemente.

Es gibt einzelne Bakterienarten, die sich der Einwirkung der Farbstoffe gegenüber sehr resistent verhalten, ebenso nehmen gewisse Bestandteile der Bakterien (Geißeln, Sporen) gleichfalls die gewöhnliche wäßrig-alkoholische Lösung der Anilinfarben nur schwer an. Diese Tatsache ist aus dem Vorhergehenden verständlich.

Es ist bereits erwähnt, daß zum Zustandekommen der Färbung sowohl die Farbe wie das zu färbende Substrat gewisse Eigenschaften besitzen müssen. Da wo nicht genügend aktive Gruppen auf seiten der Farbe oder der zu färbenden Substanz vorhanden sind, oder Porenweite der Materie und Größe des Farbstoffmoleküls inadäquat sind, kann die gewöhnliche substantive Färbung nicht zustande kommen. Man kann hier zunächst unter Umständen schon durch physikalische oder physikalisch wirkende Mittel die Färbung ermöglichen resp. verstärken, indem man Substrate und Farblösungen modifiziert (z. B. Dichtung der Materie durch Wasserentziehung, Erwärmung der Farblösungen und damit Erhöhung der Diffusibilität).

Chemische Stoffe, die imstande sind, mit bestimmten Farben Färbungen von gewöhnlich nicht färbbaren Materien zu ermöglichen und unechte Färbungen in echte zu verwandeln, bezeichnet man als Beizen, den Färbungsmodus als adjektiven im Gegensatz zum substantiven.

Die chemischen Stoffe, die die Chromatophilie des Gewebes beeinflussen, sind echte Beizen, während man als uneigentliche Beizen Substanzen bezeichnet, die die Dissoziationsfähigkeit des Substrates für Farbsalze erhöhen, daneben auch die Diffusibilität der Materie für den Farbstoff erleichtern. Zu den uneigentlichen Beizen gehören die Alkalien, die physikalisch Auflockerung des Gewebes verursachen, dann aber auch chemisch wirken, indem nach Pappenheim das Alkali das Farbsalz zersetzt, die Säure an sich reißt und die Base zur Färbung frei macht, ferner das Anilinöl u. a. m.

Die Erhöhung der Färbkraft durch Alkalizusatz wurde zuerst von R. Koch beobachtet. Er fügte zu 0,4—3,0 konz. alkoholischer Lösung von Methylenblau 100 Wasser und 0,1 einer 10-proz. Kalilauge.

Löffler[170] stellte eine etwas stärkere, sehr gebräuchliche alkalische Methylenblaulösung nach folgendem Rezept her:

30 ccm konz. alkohol. Methylenblaulösung.
100 ccm 0,01-proz. Kalilauge.

Durch einen höheren Alkalizusatz wird die Löslichkeit des Farbstoffes herabgesetzt. In dem Stadium der unvollkommenen Lösung (Unnas Schwebefällung), das der Ausfällung vorausgeht, färbt die Farblösung besonders intensiv, wahrscheinlich durch Begünstigung der physikalischen Bindung.

Die beizende Wirkung des Anilinöls beruht auf der Schaffung einer leichteren Diffusibilität des Farbstoffes durch das Oel eventuell auch auf einer Verbindung der Farben mit diesem Körper.

Die Anilinwasserfarblösungen sind zuerst von Ehrlich[59] angegeben worden; sie stellen eine Mischung von gesättigter wäßriger Anilinlösung mit alkoholischer Farbstofflösung dar. Die gesättigte Anilinwasserlösung ist wenig haltbar und wird daher nur in kleinen Mengen stets frisch folgendermaßen bereitet:

Die Kuppe eines Reagenzglases wird mit hellem Anilinöl gefüllt, darüber wird bis zur Hälfte des Glases destilliertes Wasser gegossen.

Nunmehr wird das Oel durch kräftiges Schütteln gut im Wasser verteilt und darnach die Mischung durch ein angefeuchtetes Filter filtriert. Das Oel bleibt im Filter zurück. Die gesättigte Anilinwasserlösung wird zur Färbung mit einer Fuchsin- oder Gentianaviolettlösung versetzt, bis auf der Oberfläche der Mischung ein metallisch glänzendes Häutchen von ungelöstem Farbstoff sich bildet. Vor dem Gebrauch filtriert man die Lösung oder läßt sie nach Günther (Lehrb.) 24 Stunden sedimentieren.

London[171] ersetzte das Anilin durch Nelkenessenz, was bei Schutz vor Licht die Dauerhaftigkeit der Lösung bedeutend erhöht (bis zu ca. 2 Monaten).

Statt Anilin sind ferner eine Reihe von anderen Substanzen zur Farblösung als beizende Bestandteile vorgeschlagen, von denen 5-proz. wäßrige Karbolsäure nach Ziehl[318] die gebräuchlichste ist. Rezept der Karbolfuchsinlösung: Fuchsin 1, Alkohol 10, 5-proz. wäßrige Karbolsäure 100.

Czapelewsky[52 u. 53] verwandte statt des Alkohol Glyzerin: 5 Acid. carbol. cryst. werden in der Reibschale mit 1 Fuchsin verrieben, mit 150 Glyzerin innig vermischt und erhalten einen Zusatz von 100 Wasser.

Kühne[151] empfiehlt Karbolmethylenblaulösung: 1,5 Methylenblau, 10 Alkohol abs., 100 5-proz. Karbolsäure.

Die echten Beizen haben eine starke chemische Affinität, einerseits zum Substrat, andererseits aber auch zur Farbe und werden da angewandt, wo eine direkte Verankerung des Farbstoffs an das Substrat nicht erfolgen kann, oder eine säurefeste Echtheit der Färbung erzielt werden soll. Es handelt sich hierbei also um eine indirekte Verbindung der Farbe mit dem Gewebe vermittels der Beize. Die säurefeste Verbindung zwischen Beize und Farbstoff bezeichnet man als Lack. Bei der Verbindung des Farblacks mit dem Substrat findet keine Spaltung, wie bei der substantiven Färbung statt, sondern eine direkte Verankerung. Basische Farben erfordern zur Beizung saure Beizen und umgekehrt. Die Lackfärbung ist dann am echtesten, wenn man vermittels der Beize die natürliche Chromatophilie des Gewebes umkehrt (Inversion) und nun eine Farbe wirken läßt, die einen dem ursprünglichen Substrate gleichen Charakter hat. Da auch die Beizen resp. Lacke elektiv auf die einzelnen Elemente des Substrats wirken und ihre Verbindung mit diesen verschieden echt sind, so ist die Möglichkeit der Differenzierung gebeizter Präparate gegeben (Pappenheim[217a]).

Eine beizende Wirkung neben der differenzierenden kommt einer großen Reihe von histologisch verwendeten Salzen zu, von denen das wichtigste das Jodkali ist. Sie wirken auf einzelne Teile des Substrats beizend, indem sie in diesem Tripelverbindungen von Gewebselementen Farbsalz und Entfärbungssalz bilden. — In anderen Teilen bewirken sie eine Lockerung des Farbstoffes, die dessen nachheriges Ausspülen mit Alkohol erleichtert, oder sie bilden nur einen locker am Gewebe haftenden Lack. Das Jodjodkalium wurde von Gram[101] in die histologische Technik eingeführt. Der Unterschied gegenüber der gewöhnlichen Beizung besteht darin, daß hier das Beizen nach der Färbung und nicht vor derselben geschieht.

Die Natur der Farbsalze ist für die Echtheit der Färbung insofern wichtig, als z. B. Pararosaniline dauerhaftere Verbindungen mit dem

Jod eingehen als die Rosaniline. Man verwendet daher zur GRAMschen Färbung ausschließlich die Pararosaniline. Eine Reihe von Bakterien bilden mit Jodkali und dem Pararosanilinfarbstoff die erwähnte feste Verbindung, die durch Alkohol nicht auswaschbar ist, während andere Bakterien den Farbstoff nach der Jodbehandlung leicht an Alkohol abgeben. Erstere Bakterienarten bezeichnet man als solche, die sich „nach GRAM färben", letztere als solche, die sich „nach GRAM nicht färben". Zu den nach GRAM färbbaren Bakterien gehört Mäuseseptikämie-, Milzbrand-, Tuberkel-, Lepra-, Tetanus-, Diphtherie-, Schweinerotlaufbacillus, pyogene Streptokokken und Staphylokokken, Micrococcus tetragenus, Diplococcus pneumoniae und das Mycel des Actinomyces. Nach GRAM nicht färbbar sind unter anderem Typhusbacillen, Bacterium coli, Rotz-, Cholera-, Hühnercholerabacillus, Kaninchenseptikämiebacillus, Bacillus pneumonaie (FRIEDLÄNDER), Bac. pyocyaneus, KOCH-WEEKSscher Bac., Ulcus-molle-Bacillus, Influenzabacillus, Pestbacillus, Rauschbrandbacillus. Bacillus des malignen Oedems, Gonococcus, Meningococcus, Micrococus catarrhalis, Recurrensspirillum, Syphilisspirochäte.

Vorbereitung der Präparate zur Färbung.

Zur Färbung der Bakterien erfordert das Material gewisse Vorbereitungen, die den Zweck haben, die Bakterien zu fixieren und der Färbung besser zugänglich zu machen. Diese Vorbereitungen sind für Ausstrichpräparate und für Präparate von Gewebsschnitten verschieden und seien im nachstehenden getrennt geschildert.

Vorbereitung der Ausstrichpräparate zur Färbung.

I. Vorbereitung des Materials und Ausstreichen. Flüssigkeiten werden mit einer ausgeglühten Platinöse auf das Deckglas oder den Objektträger (besondere Reinigung s. S. 338) gebracht und in gleichmäßig dünner Schicht ausgebreitet. Sind in der Flüssigkeit zellige Elemente vorhanden, so würden sie bei dem Ausstreichen mit dem Platindraht leicht zerstört werden. Es kann aber für viele Fälle, namentlich da, wo es sich um die Entscheidung der Frage handelt, ob die Bakterien innerhalb der Zellen liegen oder nicht, ob die Zellen morphologisch alteriert sind oder nicht, wesentlich auf ihre Intaktheit ankommen. Man verfährt deshalb beim Ausstreichen von Blut oder Eiterpräparaten nach NIKIFOROFF[210] so, daß man ein Deckglas an seiner Kante mit der Flüssigkeit benetzt und dann mit diesem über ein anderes, wagrecht liegendes Deckglas oder einen Objektträger hinwegstreicht, wobei das erstere mit dem zweiten etwa einen Winkel von 45° bildet. Es breitet sich alsdann das Material in gleichmäßig dünner Schicht auf dem zweiten Deckglase aus und die Zellen bleiben gut erhalten. Man erreicht dasselbe auch nach folgender Methode: Auf die Mitte eines mit Alkohol und Aether gereinigten Deckglases kommt ein Tröpfchen der zu untersuchenden Flüssigkeit. Ein zweites gleichfalls sorgfältig gereinigtes Deckglas wird so auf das erste gelegt, daß die Ecken etwas überstehen. Es breitet sich dann die Flüssigkeit in kapillarer Schicht zwischen beiden Deckgläsern aus, vorausgesetzt, daß diese absolut rein sind. Unter Vermeidung jeden Druckes

zieht man nun die Deckgläser auseinander und erhält zwei Präparate, in denen die Flüssigkeit gleichmäßig dünn ausgebreitet ist, ohne daß die vorhandenen Zellen ihre Gestalt verändert haben.

Wenn es sich um den Nachweis von Bakterien in frischen Geweben handelt, kann man zuvor durch Verreibung von Gewebspartikeln eine Emulsion herstellen und diese auf das Deckglas bringen. Zweckmäßig aber streicht man mit dem in der Pinzette gehaltenen Deckglas über die frische Schnittfläche des zu untersuchenden Gewebsteiles, wobei Zellen auf dem Deckglas haften bleiben.

Kulturen von festen Nährböden werden in einem Tropfen Wasser direkt auf dem Deckglase verrieben. Sollen nicht die Bakterien als einzelne Individuen, sondern in ihrem natürlichen Zusammenhange als Kolonien untersucht werden, so fertigt man sogenannte „Klatschpräparate" an.

Ein in der Flamme sterilisiertes und wieder erkaltetes Deckglas wird auf die zu untersuchende Bakterienkolonie, die zweckmäßig auf einer Platte oder Petrischale angelegt wurde, leicht angedrückt. Hebt man mit der Pinzette das Deckglas alsdann vorsichtig ab, so haftet der ganze Verband der Bakterien an dessen Unterseite und kann zu einem Dauerpräparat weiterverarbeitet werden.

II. Trocknung. Das mit dem Ausstrich beschickte Deckglas läßt man entweder lufttrocken werden oder beschleunigt die Trocknung durch Einlegen in den Brutschrank oder leichtes Erwärmen über der Flamme des Bunsenbrenners. Die bestrichene Seite ist nach oben zu halten und jede stärkere Erhitzung des Präparates zu vermeiden. Man kann den Prozeß dadurch beschleunigen, daß man das Präparat dem Strahle eines Chloralciumgebläses aussetzt oder erwärmte Luft aus einer bei Zahnärzten gebräuchlichen Luftspritze darüberstreichen läßt (Miller[189]).

III. Fixierung. Da die Präparate im Verlauf der Färbung stets einer Wasserspülung unterzogen werden, so würde die auf dem Deckglas haftende, nur einfach angetrocknete Schicht natürlich wieder abgespült. Nichtfixierte eiweißhaltige Elemente bilden ferner mit den Farblösungen Niederschläge. Die Bakterienschicht muß also vor der Färbung auf dem Deckglas fixiert werden. Dieses geschieht für gewöhnlich nach Koch[143–145] (1881) durch Erhitzung, die ein festes Haften der zu färbenden Elemente an dem Deckglas bewirkt. Nach Untersuchungen von Heheweeth[112] ist der Wert der Fixation durch Hitze nur ein beschränkter, indem nach seinen Untersuchungen auch bei vorsichtiger Wasserspülung im Durchschnitt 75 Proz. der Keime vom Deckglas abgespült werden. Er empfiehlt daher nach Kleins[140] Vorgang Färbung vor der Fixation und Vermeidung der Wasserspülung (cf. Kleinsche Methode der Sporenfärbung, und die Bakterienzählmethode desselben Autors unten). Zur Fixierung wird das mit der Pinzette gefaßte Deckglas in horizontaler Haltung mit der Schichtseite nach oben dreimal hintereinander durch die nicht leuchtende Flamme eines Bunsenbrenners gezogen mit der Geschwindigkeit etwa, mit der man Brot schneidet. Die Fixierung durch höhere Temperaturen kann auch in der Weise geschehen, daß man die Deckgläschen für einige Zeit mit der beschickten Seite nach oben auf das eine Ende eines horizontal auf einem Dreifuß liegenden Kupferblechs legt, dessen anderes Ende durch eine Flamme erwärmt wird.

Da wo eine Erhitzung der Präparate vermieden werden soll, erfolgt die Fixation durch Einlegen in Alcohol abs., in absoluten Alkohol + Aether aa, in konzentrierte Sublimatlösung, in Acetonlösung, durch $^{1}/_{2}$—2 Minuten langes Einwirkenlassen von Osmiumdämpfen oder 4—5 Sekunden langes Einwirken von Formalindämpfen.

Präparate von Milch werden nach der Fixation noch durch Aether von Milchfett befreit.

Aus Blutpräparaten kann man nach Günther [102] durch 1- bis 2-proz. Essigsäure oder 2- bis 3-proz. wäßrige Pepsinlösung das Hämoglobin vor der Färbung extrahieren.

Die Vorbereitung der Gewebe zur Färbung.

Nicht so einfach wie bei Deckglaspräparaten sind die Vorbereitungen zur Färbung dann, wenn es sich darum handelt, die pathogenen Bakterien im Gewebe nachzuweisen. Eine Betrachtung im ungefärbten Zustand nach einer Methode, die etwa dem hängenden Tropfen entspräche, gibt es nicht. Man kann allenfalls noch auf Grund der verschiedenen Resistenz der Bakterien und Gewebselemente die letzteren durch chemische Mittel (Säuren oder Alkalien) zerstören und dann die Bakterien im Strukturbild zur Anschauung bringen, ein Verfahren, das aber natürlich nur höchst unbefriedigende Resultate gewähren könnte und praktisch kaum je Anwendung findet. Die Untersuchung geschieht vielmehr fast ausschließlich nach Färbung des Gewebsschnittes. In Fällen, in denen eine schnelle Prüfung von Organstücken auf Bakterien nötig und eine Herstellung von Organschnitten zu umständlich ist, empfiehlt Sticker [279] Abdrücke von Organen wie folgt zu nehmen: Nachdem man sich eine glatte Schnittfläche an den Organen hergestellt hat, wird ein Objektträger ohne Verschiebung leicht auf die Fläche aufgedrückt. Die Abdrücke gelingen gut, wenn die Organe nicht zu feucht sind, sonst muß man die Schnittfläche durch Eintrocknen oder durch Einlegen in Alkohol oder Formol erst vorbereiten. Das Blutfärbungsverfahren von May & Grünwald [181] hat sich bei der Färbung solcher Organabdrücke bewährt. Die Anordnung der Gewebselemente und der Mikroben auf den Abdrücken entspricht der Anordnung in den Organen.

Soll die Untersuchung eines Gewebes in Schnitten sofort nach der Entnahme des Organs geschehen, so werden Stückchen durch Aether zum Gefrieren gebracht und mittels des Mikrotoms (s. u.) zerlegt. Für feinere Untersuchungen ist Fixierung und Härtung erforderlich.

Die Fixation hat den Zweck, die ursprüngliche Struktur der Elemente zu konservieren, nachträgliche postmortale Veränderungen, vor allem eine Vermehrung in den Geweben vorhandener oder nach dem Tode eingedrungener Keime zu verhindern und ferner den Eiweißkörpern ihre Quellbarkeit und Wasserlöslichkeit zu nehmen. Die Härtung liefert die Möglichkeit, genügend dünne Schnitte anzufertigen.

I. Entnahme des Materials: Die möglichst bald nach dem Tode der Leiche entnommenen Organe werden oberflächlich mit Sublimat abgespült, dann werden aus dem Innern Stücke von höchstens

Haselnußgröße herausgenommen und in wohlverschlossene Gläser mit absolutem Alkohol gebracht.

II. Fixation: Von den zahlreichen in der histologischen Technik verwandten Fixationsmitteln kommen für bakteriologische Zwecke nur die in Betracht, die eine sichere keimtötende Fähigkeit besitzen.

Wir fixieren die Gewebe in der bakteriologischen Technik, wo es mehr auf den Nachweis der Bakterien als auf die feinere Darstellung der histologischen Verhältnisse ankommt, fast nur in Alkohol, der gleichzeitig härtende Eigenschaften besitzt. Die in der Histologie sonst verwandten Härtungs- und Fixierungsmittel werden in der bakteriologischen Technik weniger benutzt.

Die fixierende und härtende Eigenschaft des Alkohols beruht darauf, daß er wasserentziehend wirkt. Da der Alkohol ein geringeres spezifisches Gewicht hat als Wasser, so sinkt das dem Gewebe entzogene Wasser nach unten, während weiter nach oben der Alkohol absolut bleibt. Man läßt daher die Organstücke nicht auf den Boden des Gefäßes fallen, sondern lokalisiert sie auf eine am Boden des Glases befindliche Schicht von Fließpapier oder Watte, damit sie allseitig von absolutem Alkohol umgeben bleiben. Stücke, die in Alkohol nicht untertauchen, werden auf Korken angesteckt und auf diesen umgekehrt in Alkohol eingebracht. Die Fixation und Härtung in Alkohol soll mindestens 24 Stunden dauern, eventuell unter mehrmaliger Erneuerung des Alkohols.

Da, wo es darauf ankommt, neben den Bakterien auch Feinheiten der Gewebsstruktur zur Anschauung zu bringen, eignet sich der Alkohol wegen seiner schrumpfenden Wirkung nicht zur Fixation. Er wird in diesen Fällen zweckmäßig durch Formalin oder Sublimat ersetzt.

Bei Fixation mit Formalin kommen die Präparate für 3 bis 24 Stunden in eine 4—10-proz. Lösung und danach zur Härtung in Alkohol.

Die Fixation durch Sublimat erfolgt in einer gesättigten Lösung (3—6 Stunden) oder einem Gemisch von 3 Teilen Sublimat, 1 Teil Eisessig und 100 Teile destillierten Wassers (24 Stunden). Nach der Fixation folgt 24-stündige Auswässerung zur Entfernung des Sublimats, Einlegung in 70-proz. Alkohol mit Jodzusatz unter häufigem Wechseln. Nachhärten mit Alkohol.

III. Einbettung: Für die gewöhnlichen Zwecke genügt auch die in Alkohol erreichte Konsistenz zum Zerlegen der Stücke in feine Schnitte.

Doch ist die Konsistenz der in Alkohol fixierten Organstücke keine so hohe, daß man sehr feine Schnitte erzielen könnte. Zu dem Zweck muß das Gewebsstück in einen festeren Zustand übergeführt werden. Das geschieht, indem man die Hohlräume des Gewebes vor dem Schneiden mit einer erstarrenden Masse durchtränkt.

Gefriermethode. Die Gewebsstückchen können frisch verarbeitet werden oder auch vorher in einer beliebigen Weise fixiert sein. Das Gefrieren wird am besten mit Kohlensäure (in Bomben vorrätig) oder, wenn man nicht oft Gelegenheit zum Schneiden hat, mit Aether ausgeführt.

Sehr zweckmäßig ist das Anetholverfahren von Kühne[154—156]. Die in Alkohol fixierten Stücke werden sorgfältig abgetupft und in einer Größe von etwa $^1/_2$ cm Durchmesser in reines Anisöl eingelegt, in

dem sie bei Körpertemperatur etwa 12 Stunden liegen bleiben. Dann werden sie mit Hilfe eines Aethersprays auf der Objektplatte eines Mikrotoms zum Gefrieren gebracht und geschnitten. Die Schnitte werden in warmem Anisöl aufgetaut, mit Fließpapier abgetupft und mehrmals in Alkohol gewaschen, in dem sie dann bis zur Färbung aufbewahrt werden. Diesem immerhin eingreifenden und die Gewebsstruktur alterierenden Verfahren sind jedoch die Methoden der Durchtränkung mit Paraffin oder Celloïdin vorzuziehen.

Paraffindurchtränkung. Im Handel kommen mehrere Sorten festen Paraffins vor, die sich durch ihren Schmelzpunkt unterscheiden. Man kann durch geeignete Vermischung von Paraffinsorten von höherem und niederem Schmelzpunkt eine Mischung von bestimmtem Schmelzpunkt erzielen. Im Sommer benutzt man Paraffin von höherem Schmelzpunkt (etwa 60°) als im Winter (etwa 50°). Die Durchtränkung des Gewebes erfolgt bei höherer Temperatur mit dem verflüssigten Material, das nachher bei gewöhnlicher Temperatur wieder erstarrt und so die Zerlegung des mit ihm durchtränkten Gewebes in feinste Schnitte gestattet.

Mit Paraffin durchtränkte Organe liefern die dünnsten Schnitte. Außerdem hat die Methode der Paraffindurchtränkung den Vorzug, daß der folgende Schnitt stets an dem vorhergehenden haften bleiben kann, so daß sich Serienschnitte anfertigen lassen. Der Gang des Paraffineinbettungsverfahrens ist folgender: Die in absolutem Alkohol gehärteten Organstücke müssen zunächst mit dem verflüssigten Paraffin durchtränkt werden. Dies ist jedoch ohne weiteres nicht möglich, da Paraffin und Alkohol sich nicht miteinander mischen. Es muß daher zuerst der Alkohol durch einen Körper vertrieben werden, der die Fähigkeit hat, sich sowohl mit dem Alkohol wie mit dem Paraffin zu mischen; ein solcher Stoff ist das Xylol. Die Stücke kommen daher aus Alkohol in Xylol, wo sie je nach der Größe des Objekts verschieden lange (3 bis 6 Stunden) bleiben, bis sie vollständig von Xylol durchtränkt sind. Um das Xylol wieder auszutreiben und das Paraffin allmählich eindringen zu lassen, kommen sie in einen Thermostaten, der etwa auf 50° eingestellt ist, in eine Mischung von Xylol und Paraffin in einem offenen Gefäß. In dem Maße, als hier das Xylol verdunstet, dringt das Paraffin in die Gewebsspalten ein. Ist das Xylol ganz verdunstet, so müssen die Präparate noch für etwa 12 Stunden gleichfalls im Thermostaten in geschmolzenes Paraffin gelegt werden.

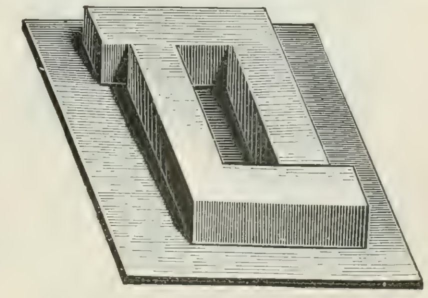


Fig. 32.

Ist die Durchtränkung mit Paraffin vollendet, so erfolgt die Einbettung des Präparates in dieser Masse. Man gießt zu dem Zweck das zur Durchtränkung benutzte geschmolzene Paraffin in einen Einbettungsrahmen aus Metall (Fig. 32), der eine Glasplatte als Unterlage hat. In die noch nicht vollständig erstarrte Paraffinmasse bringt man dann das Material und gibt ihm die zum Schneiden gewünschte Lage (man „orientiert" es). Der Einbettungsrahmen läßt sich auch durch ein Kästchen aus Papier oder ein mit Vase-

line ausgestrichenes Glasschälchen ersetzen. Je schneller das Paraffin erstarrt, desto homogener und geeigneter zum Schneiden wird es. Man bringt deshalb, sobald das Präparat orientiert ist, den Rahmen in kaltes Wasser. Aus dem erstarrten Paraffin wird mit dem Messer das Präparat so herausgeschnitten, daß ihm allseits noch ein Mantel von Paraffin anhaftet. Das Aufkleben des Paraffinblocks auf Holzklötzchen geschieht in der Weise, daß man an der Unterseite des Blockes das Paraffin durch leichtes Erwärmen verflüssigt und dann das Präparat auf Klötzchen bringt, die vorher in verflüssigtes Paraffin eingetaucht waren. Nach dem Erstarren haftet der Paraffinblock fest auf dem Holz. Die Präparate sind nunmehr zum Schneiden fertig.

Da man in der Regel sehr dünne Paraffinschnitte herstellt und vor der Färbung die Durchtränkungsmasse entfernen muß, würden die zarten Objekte, wenn man sie ohne weiteres den nun folgenden Färbeprozessen aussetzt, leicht bei Uebertragung aus einer Flüssigkeit in die andere zerreißen oder sich zusammenfalten. Man klebt deshalb die Paraffinschnitte auf Deckgläsern oder Objektträgern auf. Hierzu kann man ein wenig Hühnereiweiß eventuell mit Glyzerinzusatz benutzen, das auf das Glas gerieben wird, oder eine Lösung von einem Teil Kollodium und zwei Teilen Nelkenöl oder eine andere klebende Masse. Da jedoch diese Substanzen stets, wenn auch nur in geringem Grade, die Farbe annehmen und dadurch störend wirken, so ist das folgende Verfahren zweckmäßiger: Man bringt einen Tropfen erwärmten Wassers auf das sorgfältig gereinigte Glas, legt den Schnitt darauf, breitet ihn sorgfältig aus und tupft das überschüssige Wasser ab. Das so aufgelegte Präparat kommt für 12 bis 24 Stunden in einem Thermostaten von 37 °, wo die letzten Spuren des Wassers verdunsten. Der Schnitt haftet alsdann durch kapillare Attraktion so fest auf dem Glas, daß er die folgenden Prozeduren verträgt, ohne sich zu lösen.

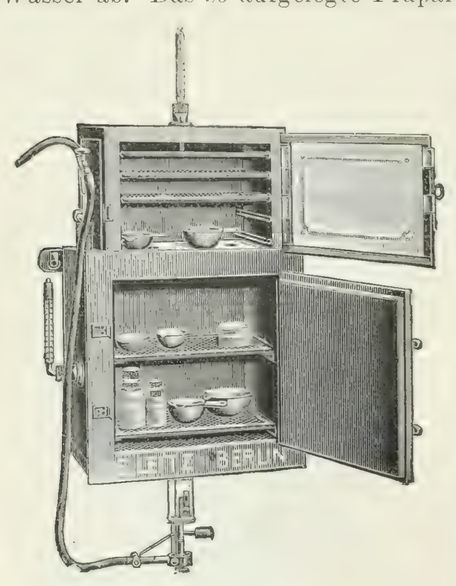


Fig. 33.

In dem unteren Schranke des abgebildeten (Fig. 33) Paraffineinbettungsapparates werden bei 57 ° die Objekte in Paraffin eingelegt, in dem darüber befindlichen Aufsatzschrank, der auf 37 ° eingestellt ist, werden die Schnitte getrocknet und auf dem Objektträger ausgebreitet.

F. Henke & Zeller[114] haben zur Schnellhärtung und Schnelleinbettung Aceton verwendet: Sie legen kleine frische Gewebsstücke in reines wasserfreies Aceton, das sich über geglühtem Kupfersulfat befindet. Die Acetonmenge soll das 25-fache Volumen der Gewebsstücke betragen, die Zeitdauer richtet sich nach der Größe des Gewebsstückes, für 1 ccm genügt eine Zeit

von 1—$1/_2$ Stunden bei 37°. Nach dem Härten kommen die Stückchen direkt in Paraffin von 52—56° Schmelzpunkt. Nach $1/_2$—$1^1/_2$ Stunden Aufenthalt im Paraffinofen erfolgt die Einbettung. —

A. BRUNK[13] modifizierte die Methode, indem er zur besseren Entwässerung zwischen Aceton und Paraffineinbettung einen 5 bis 10 Minuten langen Aufenthalt in Xylol einschob. Die Paraffindurchdringung des Gewebes geht so besser und schneller vor sich. —

Celloidindurchtränkung. Die Celloidindurchtränkung (BLOCHMANN[33], SCHIEFFERDECKER[257]) bietet gegenüber der durch Paraffin den Vorzug, daß die Einschlußmasse nicht entfernt zu werden braucht, da sie bei der Färbung nicht stört. Das ist besonders für Organe mit großen Hohlräumen wichtig. Ein Nachteil der Celloidindurchtränkung beruht darin, daß das Celloidin die Behandlung mit Nelkenöl und auch mit absolutem Alkohol nicht verträgt, aus letzterem Grund eignet sich für die GRAMsche Färbung (s. unten) nicht. Celloidin ist eine Art festen Kollodiums, das in Tafeln etwa von der Härte des Kalbsknorpels in den Handel kommt und die Eigenschaften hat, sich in absolutem Alkohol und Aether zu lösen. Zu histologischen Zwecken stellt man sich zwei Lösungen von Celloidin in Alkohol und Aether her, eine dünnflüssige, die etwa die Konsistenz eines dicken Oeles hat, und eine dickflüssige von Sirupkonsistenz.

Die Präparate kommen nach der Fixation in Alkohol zuerst in eine Mischung von Alkohol und Aether zu gleichen Teilen für 24 Stunden. Dann kommen sie je nach der Größe des Objekts verschieden lange (24 Stunden bis mehrere Tage) in die dünnere Lösung von Celloidin und für gleich lange Zeit in die konzentriertere. Bei kleinen Objekten, wie sie in der bakteriologischen Technik in der Regel vorliegen, genügt eine 1—2-tägige Durchtränkung.

Die durchtränkten Stücke bringt man in ein flaches Schälchen, übergießt sie mit Celloidinlösung und läßt an der Luft allmählich den Aether und Alkohol verdunsten, wobei das Celloidin erstarrt. Ist die Eindickung so weit vorgeschritten, daß man eine Masse erhält, die man mit der Fingerkuppe nicht mehr eindrücken kann, so ist der Durchtränkungsprozeß beendet. Man schneidet die Gewebsstücke mit einem anhaftenden Celloidinmantel aus der Glasschale heraus und bringt sie für 1—2 Tage in Alkohol (70 Proz.). Das Material ist alsdann schnittfähig, kann jedoch unbeschadet noch längere Zeit im Alkohol aufbewahrt werden.

Die Befestigung auf Kork- oder Holzklötzchen geschieht in der Weise, daß man auf die Oberfläche des Klötzchens eine dickflüssige Celloidinschicht bringt, die Unterfläche des Celloidinblocks mit Aether befeuchtet und den Block in das Celloidin des Klötzchens eindrückt. Zur Härtung kommt das ganze noch für einige Stunden in 85-proz. Alkohol.

Man schneidet mit schräggestelltem Messer, das ebenso wie die Oberfläche des Blocks stets mit 85-proz. Alkohol befeuchtet sein muß. Die Schnitte werden in Alkohol vom gleichen Konzentrationsgrad aufgefangen.

F. MAIERS[177] Methode der Herstellung von Celloidinserienschnitten:

Schneiden des Objektes und Uebertragen der Schnitte auf den sorgfältig gereinigten Objektträger in 75-proz. Alkohol. Festes An-

drücken der aufgelegten Schnitte an den Objektträger mit Filtrierpapier. Uebergießen der Serie mit einer Mischung von Nelkenöl (1 Teil) und absolutem Alkohol (9 Teile) $^1/_4$—$1^1/_2$ Minute. Vorsichtiges Abtropfenlassen des Oel-Alkohols, 1 Minute ruhig stehen lassen, Uebergießen der Serie mit absolutem Aether-Alkohol aa. Abdampfenlassen des Aether-Alkohols $^1/_4$—$^1/_2$ Minute. Uebergießen der Serie mit reinem Schwefelkohlenstoff 10—15 Minuten. Entfernung des Schwefelkohlenstoffs in 2mal zu wechselndem 96-proz. Alkohol 15—20 Minuten. Will man nun färben, so geht man in der üblichen Weise durch die Alkoholreihe herunter ins destillierte Wasser. Färbung, Differenzierung in der üblichen Weise.

Methode der Celloidin-Schnelleinbettung nach Scholz[262]: Stückchen von höchstens 3 mm Dicke kommen direkt in reines Aceton (die Stückchen können vorher auch in Formalin oder Alkohol gelegen haben) bleiben in der Wärme (Siedepunkt für Aceton 56°) $^1/_2$—1 Stunde. Aus dem Aceton, das nicht unbedingt erneuert zu werden

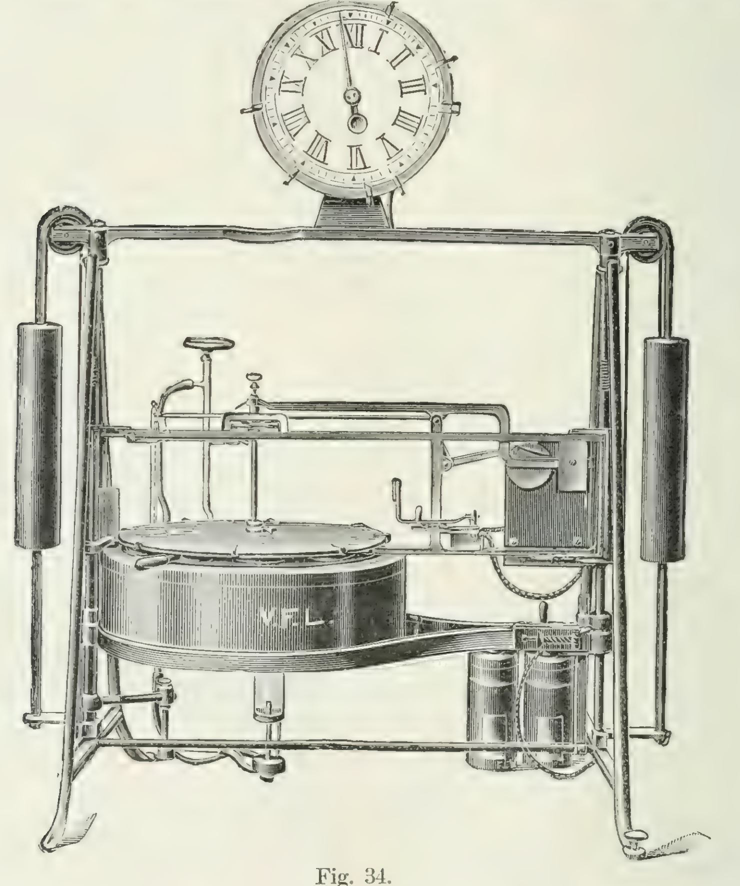


Fig. 34.

braucht, werden die Stückchen in den meisten Fällen direkt in dünnes Celloidin übertragen, für Auskratzungs- und ähnliche Produkte empfiehlt sich vorher ein 15 Minuten langer Aufenthalt in

Aether-Alkohol. In der dünnen Celloidinlösung bleibt das Material bei 37—40° 4—5 Stunden, dann wird etwas dickes Celloidin zugesetzt und die Stückchen nach weiteren 2—3 Stunden in dickes Celloidin ausgegossen. Ueber Chloroform werden sie dann 12—14 Stunden getrocknet und in verdünntem Alkohol noch einige Stunden nachgehärtet. Auch bei mit Flemmingscher Lösung vorbehandelten Organen gibt die Methode gute Resultate.

Arndt[4] gab einen Apparat zur selbsttätigen Fixierung und Einbettung an (Fig. 34). (Herstellung von den Vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf, Berlin N.)

Die Apparatur besteht aus einem Wasserbad mit acht Oeffnungen für Gefäße zur Aufnahme der Tauchflüssigkeiten. Jede Oeffnung bildet ein kleines Erwärmungsbad für sich, dessen Temperatur innerhalb gewisser Grenzen durch Ventilationsschieber zu regulieren ist. Ueber diesem Wasserbad ist eine Platte drehbar angebracht, an deren Unterseite der Korb zur Aufnahme der Objekte hängt. Mit Hilfe eines durch elektrischen Impuls ausgelösten Uhrwerkes wird dieser Korb automatisch nach vorher an dem Zifferblatt einzustellenden Zeiträumen von einem Medium in das andere gebracht, zuletzt in das Paraffin. Nach vollendeter Einbettung hebt sich die den Korb tragende Platte automatisch aus dem Wasserbad heraus, eine zweite Platte verschließt das Wasserbad und das Präparat kann im Korbe erstarren. Die Zeiträume des Verweilens in jeder Flüssigkeit sind beliebig einstellbar, und zwar von 10 Minuten bis zu 12 Stunden. Paraffin-Schnelleinbettungen können in 40 Minuten bewerkstelligt werden.

IV. Das Schneiden erfolgt mit Hilfe des Mikrotoms. Man benutzt meist Schlittenmikrotome, von denen zwei Typen am gebräuchlichsten sind. Beim Jungschen Mikrotom (Fig. 35) geschieht die Hebung des Objekts auf schräg ansteigender Bahn durch einen „Objektschlitten", während das Messer des Mikrotoms sich horizontal in dem „Messerschlitten" bewegt.

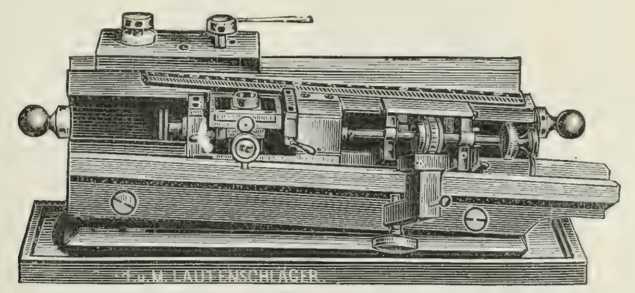


Fig. 35.

Das Schanzesche Mikrotom (Fig. 36) besitzt nur einen Messerschlitten, während die Hebung des Objektes durch eine Schraube erfolgt. Beim Vorschieben des Messers wird dann eine der Schraubenhebung entsprechende Lamelle vom Präparat abgeschnitten. Das Grundschlittenmikrotom von Leitz besitzt eine horizontale Gleitbahn, in der ein schwerer Schlitten mit dem Objekthalter bewegt wird. Die Mikrometerschraube wird durch Drehen eines Knopfes automatisch bewegt und kann von 1 μ an eingestellt werden. Das

Messer wird auf zwei Säulen eingeklemmt und ist zum Präparat feststehend.



Fig. 36.

Bei dem Mikrotom Lebrun (Fig. 37), das gleichfalls für sehr feine Schnitte bestimmt ist, werden die zusammenhängenden Schnitte

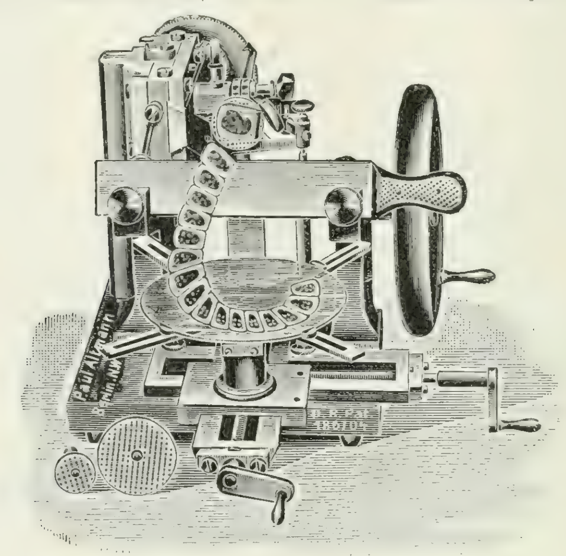


Fig. 37.

von dem unter dem Messer befindlichen runden Objektträger, der auf den vier Armen des Objekttisches steht, aufgenommen, wodurch

ganze Serien übersichtlich angeordnet gleichzeitig gefärbt werden können. —

Ein einfaches Mikrotom mit Gefriervorrichtung, das sich auch für Paraffin- und Celloidinschnitte eignet, ist im nebenstehenden abgebildet (Fig. 38). Es besitzt eine automatische Einstellung der Schnittdicke und mechanische Messerführung. Das Objekt steht bei diesem Mikrotom fest und das Messer wird am zu schneidenden Gegenstand vorbeigeführt.

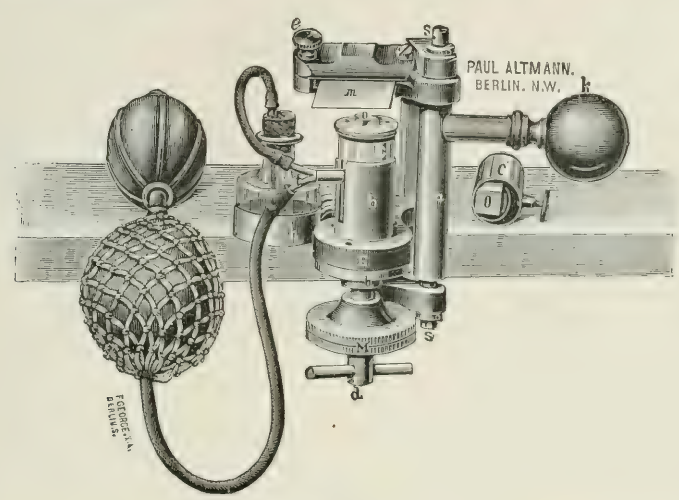


Fig. 38.

Die Befestigung des Präparates auf dem Objekthalter des Mikrotoms geschieht hier gleichfalls durch Gefrieren.

Bei den übrigen Mikrotomen wird das Präparat auf ein Kork- oder Holzklötzchen aufgeklebt. Das Aufkleben geschieht mit Gummi arabicum oder Glyzeringelatine. Rezept der Glyzeringelatine: 1 Teil Gelatine, 2 Teile Wasser, 4 Teile Glyzerin. Zur Härtung des Klebemittels kommen die aufgeklebten Stücke nochmals in absoluten Alkohol. Ist die Härtung erfolgt, so werden die Präparate aus dem Alkohol herausgenommen, leicht abgetrocknet und in den Objekthalter des Mikrotoms eingespannt.

Die Schnitte werden in Alkohol aufgefangen und darin bis zur Färbung konserviert.

V. Vorbereitung der Schnitte zur Färbung. Zur Färbung bedürfen die Schnitte je nach der vorhergehenden Präparation noch eine besondere Behandlung. Schnitte, die in Alkohol sich befinden, also Celloidinschnitte und Schnitte von nicht eingebetteten, mit Alkohol fixierten und gehärteten Organen, müssen vor der Färbung von Alkohol befreit werden, was durch Ausspülen in Wasser erreicht wird. Das Paraffin der Paraffinschnitte muß vollständig extrahiert werden. Das geschieht mit einem guten Lösungsmittel des Paraffins, dem Xylol, in das die Schnitte ca. 5 Minuten lang eingelegt werden. Das Xylol seinerseits wird durch ca. 5 Minuten lange Einwirkung von Alkohol entfernt, der Alkohol wird mit Wasser ausgewaschen.

Die Färbung.

Reinigung der Deckgläser und Objektträger. Neue Deckgläser und Objektträger werden vor Benutzung zur Reinigung mit Leinwandläppchen oder Fließpapier, das in eine Mischung von Alkohol und Aether āā, in Xylol oder in Benzin getaucht ist, abgerieben; auch einfaches Erhitzen über der Bunsenflamme ist zu empfehlen.

de Rossi [241] reinigt die Deckgläser, indem er sie zuerst mit Alkohol und Schwefelsäure behandelt, hierauf wieder in ein Gemisch von Alkohol und Benzin bringt, abtrocknet und wiederholt durch die Flamme zieht.

v. Winkler [312] erzielt eine Reinigung durch 1—2 Tage langes Einlegen in kalte konzentrierte Schwefelsäure und Kaliumbichromat-Lösung, gründliches Auswaschen, Trocknen und 30 Sekunden langes Ausglühen auf einem Glühpfännchen bei der Schmelztemperatur des Bleies.

Scheffer empfiehlt das folgende Verfahren, das ausgezeichnete Resultate liefert: Man taucht nach Reinigung mit Alkohol-Aether die Deckgläschen, indem man sie mit der Cornet-Pinzette faßt, in Kollodium. Nach dem Herausnehmen hat sich das Deckgläschen mit einer feinen Schicht Kollodium überzogen, an der jede vorher noch vorhandene Verunreinigung des Deckgläschens haften bleibt. Oeffnet man jetzt die Branchen der Pinzette, so blättert sich die Kollodiumschicht gleichzeitig von dem völlig sauberen Deckgläschen ab.

Gebrauchte Deckgläser oder Objektträger werden in Schwefelsäure gelegt, darauf mit Wasser gründlich gewaschen und mit starker Kalilauge oder Kaliumkarbonatlösung gekocht, wieder mit Wasser gespült und wie neue Deckgläser bzw. Objektträger weiterbehandelt.

Peppler [218] kocht $^1/_2$ Stunde in 4-proz. Kaliumpermanganatlösung, spült in Wasser, kocht wieder $^1/_2$ Stunde in verdünnter Salzlösung (1:4) und spült gründlich mit Wasser. Weiterbehandlung wie bei neuen Gläschen.

van Ermengem & Hinterberger [68] kochen wiederholt in einer Mischung gleicher Teile von 6-proz. Kaliumbichromat und 6-proz. Schwefelsäure. Es folgt Abspülen in Alkohol und Trocknen oder Aufbewahren in Alkohol.

Zettnow [317] kocht 10 Minuten in folgender Lösung: 200 g Kaliumbichromat werden in 2 l kochenden Wassers gelöst und 200 ccm Schwefelsäure zugesetzt. Nach dem Kochen wird 5 Minuten mit verdünnter Natronlauge gespült, das Kochen mit obiger Lösung und Spülen mit Natronlauge nochmals wiederholt, mit Wasser gründlich gewaschen, mit Alkohol gespült und geputzt.

Zur Färbung klemmt man das Deckglas oder den Objektträger mit der Schichtseite nach oben in eine Cornetsche Pinzette (Fig. 39) ein. Es sind das Pinzetten, die vermöge ihrer Federkraft selbsttätig die Deckgläser festhalten.

Man übergießt nunmehr das eingespannte Deckglas mit der Farblösung, spült diese nach genügend langer Einwirkung ($^1/_4$ bis 1 Minute genügt meistens) ab, trocknet das Präparat zwischen Fließpapier und bettet es als Dauerpräparat in Cedernöl oder Kanadabalsam ein. Man kann auch besonders bei längerer Färbedauer die Deckglaspräparate, statt sie in der Cornetschen Pinzette zu färben,

für die angegebene Zeit mit der Schichtseite nach unten in ein Schälchen mit der betreffenden Farblösung einlegen.

Soll die Färbung unter Erhitzen geschehen, so bedient man sich des Färbebades nach Krönig (Fig. 40), das aus einem mit einem Deckel versehenen, vernickelten Metallbad besteht und an einem langen Griff bequem über der Flamme gehalten werden kann.

Sollen mehrere Objektträger gleichzeitig gefärbt werden, empfiehlt sich der Gebrauch des Kempner-Rabinowitschschen Farbgestelles (Fig. 41). Eine darunter stehende Schale nimmt die ablaufende Farbflüssigkeit auf.

Fig. 39.

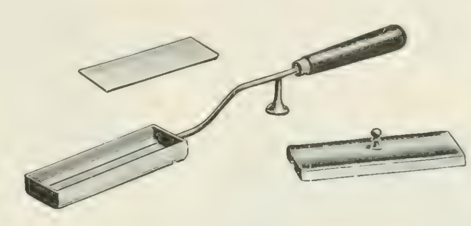


Fig. 40.

Ebenso für Massenfärbungen bestimmt ist das Farbgestell nach Flügge-Neisser (Fig. 42). Die Präparate liegen auf durchlochter

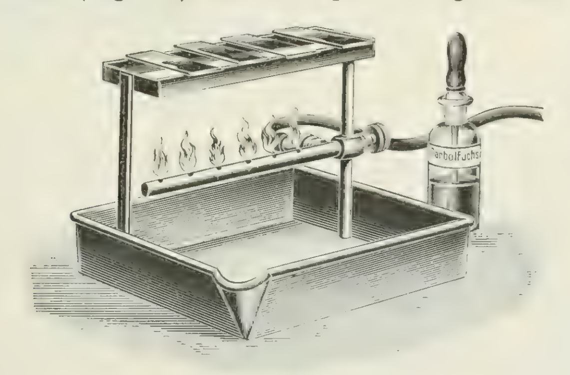


Fig. 41.

Gummiplatte, die überschüssige Farbe läuft in das darunter befindliche Blechgefäß, welches seitlich einen Abfluß mit Quetschhahn hat.

Am einfachsten kann man die gleichzeitige Färbung mehrerer Objektträgerpräparate so vornehmen, daß man sie auf zwei parallellaufende Glasstäbe legt, die ihrerseits über den Rändern einer Schale lagern, in die die überflüssige Farblösung ablaufen kann.

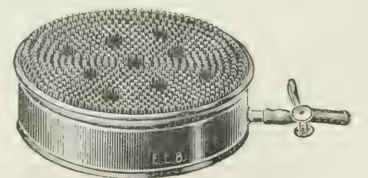


Fig. 42.

Zum Fixieren und Trocknen der Präparate dient zweckmäßig das ab-

gebildete Trockengestell (Fig. 43), das einen Metallrahmen mit kammartiger Leiste besitzt, worauf die Objektträger in schräger Lage ruhen.

Der Wärmeapparat nach Maassen (Fig. 44) ist am Stativ verstellbar und wird benutzt zum Erwärmen resp. Trocknen der Deckgläschen- und Objektträgerpräparate bei mikroskopischen Färbungen. Die Objektträgerpräparate können auch bei bestimmten Temperaturen in kleine Glaskästen, welche zur Aufnahme der Farbflüssigkeit dienen, eingesetzt werden.

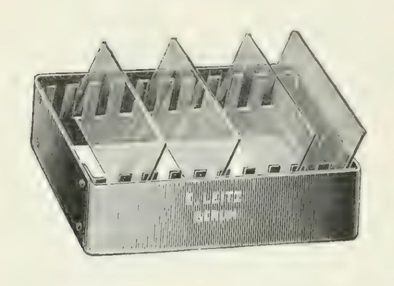


Fig. 43.

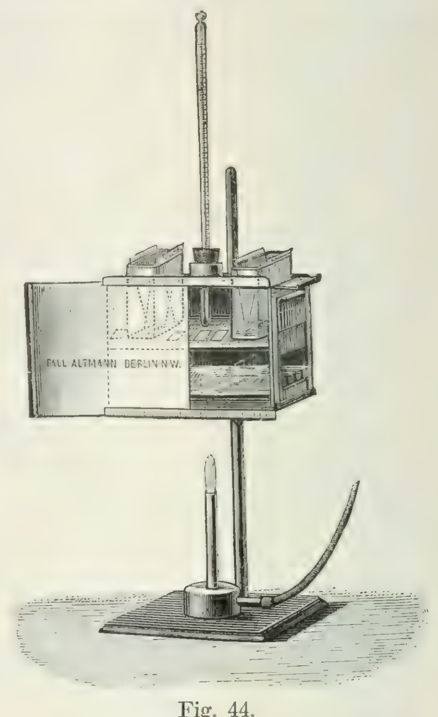


Fig. 44.

Zum Trocknen und Fixieren von Präparaten dient ferner der aus einer gebogenen Kupferheizplatte bestehende Heiztisch (Fig. 45) mit

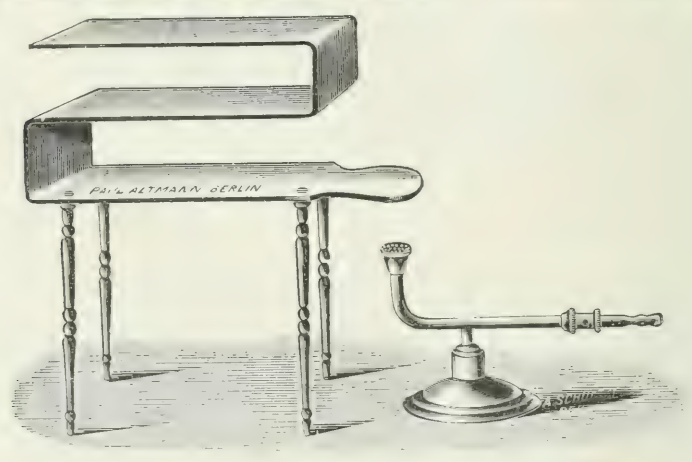


Fig. 45.

drei Etagen, durch die eine Variierung der Temperatur ermöglicht wird.

Die Färbung von Deckglaspräparaten und Gewebsschnitten.

Die Färbung und Differenzierung erfolgt nun nach den im vorhergehenden dargelegten Prinzipien.

Von den dort genannten Farben stellt man sich zunächst Lösungen in absolutem Alkohol her. Diese sind jedoch zur Färbung nicht geeignet. Sie dienen wegen ihrer guten Haltbarkeit als „Stammlösungen". Wäßrige konzentrierte Lösungen der meisten Farbstoffe zersetzen sich nämlich sehr leicht. Mit Hilfe der alkoholischen Lösungen stellt man sich die zum Färben zu verwendenden durch geeignete Verdünnung mit destilliertem Wasser her, etwa einen Teil Stammlösung auf 10 Teile Wasser.

Die einfache Färbung von Deckglaspräparaten und Schnitten.

Die einfache Färbung von Ausstrichpräparaten.

Die zur einfachen Färbung gebräuchlichsten Farbstoffe sind das Methylenblau und das Fuchsin. Fuchsin liefert dauerhafte und sehr intensive Färbung; Methylenblaupräparate blassen mit der Zeit ab. Trotzdem findet Methylenblau ausgedehnte Verwendung, weil man gerade mit ihm, da es zarter als Fuchsin färbt, Details im Bakterienleib deutlich zur Anschauung bringen kann. Auch überfärbt Methylenblau weniger den Grund, weshalb es besonders für Präparate von Eiter, Gewebssaft u. dgl. verwandt wird.

Einfache Färbung von Schnittpräparaten (Universalmethode) und Nachbehandlung der gefärbten Schnittpräparate im allgemeinen.

Da es sich bei Schnittpräparaten in jedem Falle um Darstellung verschiedener Elemente (Bakterien und Zellen) handelt, so schließt sich auch an die einfache Färbung stets eine Differenzierung an.

Ferner gestaltet sich das Einschließen der Schnitte in Cedernöl oder Balsam nach der Färbung etwas anders, als bei Deckglaspräparaten. Es sei dies Verfahren im voraus kurz besprochen. Da Oel resp. Balsam mit Wasser eine trübe Emulsion gibt, so müssen die Schnitte nach der Differenzierung, ehe sie eingeschlossen werden, vollständig vom Wasser befreit sein. Zu dem Zweck bringt man sie je 1—3 Minuten nacheinander zuerst in 70-proz., dann in 96-proz. und absoluten Alkohol. Bei manchen Methoden ist dies Verfahren nicht anwendbar, weil der Alkohol bekanntlich farbstoffentziehend wirkt. Kühne setzt, um diesen störenden Einfluß zu vermeiden, dem Alkohol eine geringe Menge des zur Färbung verwandten Farbstoffes zu. Für die bei der Alkoholbehandlung aus den Geweben diffundierenden Farbstoffpartikel treten dann andere in das Präparat ein.

Weigert ließ den Alkohol ganz weg und ersetzte ihn durch Anilinöl. Unna[293 u. 294] bringt speziell für Lepraschnitte das differenzierte Material in Wasser, aus dem es auf den Objektträger übertragen, mit Fließpapier abgetupft und dann über der Flamme getrocknet wird (Trockenmethode). Nach dem Entwässern werden die

Präparate in Xylol aufgehellt und in Cedernöl oder Kanadabalsam eingeschlossen. Es gestaltet sich danach die Methode der einfachen Schnittfärbung (Universalmethode) folgendermaßen:

Methode von Löffler[170–173].

1. Färbung in alkoholischer Methylenblaulösung, 3—5 Minuten, oder in verdünnter Karbolfuchsinlösung, je nach der Verdünnung verschieden lange.
2. Differenzierung in Wasser oder $^1/_2$-proz. Essigsäure.
3. Entwässern in Alkohol.
4. Aufhellen in Xylol, Einschließen.

Methode von Kühne[154–156].

1. Färben in einer Lösung von

1,5 Methylenblau,
10,0 Alkohol absol.,
100,0 5-proz. Karbolsäure.

2. Differenzierung mit 0,5-proz. Salzsäure.
3. Abspülen in Lösung von Lithionkarbonat (6—8 Tropfen konz. wäßriger Lösung auf 100 Wasser).
4. Wasserspülung.
5. Absoluter Alkohol, der mit Methylenblau leicht gefärbt ist, $^1/_2$ Minute.
6. Anilinöl mit Methylenblau (violette Lösung), einige Minuten.
7. Anilinöl.
8. Terpentinöl, Xylol, Einschließen.

Methode von Nicolle[209].

a)

1. Färbung mit alkal. Methylenblaulösung.
2. Differenzierung in $^1/_2$-proz. Essigsäure.
3. 10-proz. Tanninlösung einige Sekunden.
4. Wasserspülung, Entwässern, Aufhellen, Einschließen.

b)

1. Färbung mit folgender Mischung:
   gesättigte alkoholische Thioninlösung 10,0
   1-proz. Karbolsäure 100,0.
2. Wasserspülung, $^1/_2$—1 Minute.
3. Absoluter Alkohol, Aufhellen, Einschließen.

Methode von Zieler[319].

Zieler empfiehlt zur Schnittfärbung schwer färbbarer Bakterien (Rotzbac., Typhusbac., Gonok.) in der Haut folgende Methode:

1. Fixierung und Härtung beliebig, am besten Formol-Müller-Gemisch (1:9). Schneiden in Paraffin, Aufkleben der Schnitte (bei Celloidineinbettung Entfernung des Celloidins vor der Färbung).

2. Ueber Nacht (8—24 Stunden) Färbung in saurer Orceinlösung (Orcein D [Grübler] 0,1, Offizin. Salpetersäure [Ph. G.] 2,0, 70-proz. Alkohol 100,0).
3. Abspülen in 70-proz. Alkohol zur Entfernung des überschüssigen Orcein.
4. Wasserspülung.
5. 10 Minuten bis 2 Stunden Färbung in Unnas polychromem Methylenblau.
6. Aqua dest.
7. Gründliches Differenzieren in Glyzerinäthergemisch (1:2—5 Aqua) bis Schnitte hellblau und keine Farbwolken abgegeben werden.
8. Aqua dest.
9. 70-proz. Alkohol, Alcohol absolutus, Xylol, Balsam.

Spezielle Färbungsmethoden zur differenten Darstelluug von Teilen des Bakteriums.

Methoden der Kapselfärbung.

Die Darstellung der Bakterienkapsel gelingt in der Regel nur bei Material, das dem Tierkörper entstammt oder in einer tierischen Flüssigkeit gezüchtet ist (z. B. Milzbrand). Boni[37] konnte allerdings auch bei Bakterien aus Kulturen Kapseln darstellen, wenn er statt des destillierten Wassers bei der Färbung Bouillon, Körperflüssigkeit oder eine Mischung von einem Hühnereiweiß, 50 g Glyzerin und einige Tropfen Formalin verwandte.

Methode von Johne[135].

1. Färbung mit erwärmter 2-proz. wäßriger Lösung von Methylviolett oder Gentianaviolett, 1—2 Minuten.
2. Wasserspülung.
3. Entfärbung in 1—2-proz. Essigsäure, 10 Sekunden.
4. Wasserspülung.
5. Untersuchung in Wasser, nicht in Balsam!

Methode von Klett[141].

1. Färbung mit alkoholisch-wäßriger Methylenblaulösung 1:10:100 unter Erwärmen bis zum Aufkochen.
2. Wasserspülung.
3. Färbung mit Fuchsinlösung von gleicher Konzentration wie die Methylenblaulösung, 5 Sekunden.
4. Wasserspülung etc.

Methode von Friedländer[76, 77].

Für Deckglaspräparate.

1. Behandeln der fixierten Deckglaspräparate mit 1-proz. Essigsäure, 2 Minuten.
2. Abspülen, Trocknen.
3. Färbung mit Anilinwassergentianaviolettlösung, einige Sekunden.
4. Wasserspülung, Trocknen, Einschließen in Kanadabalsam.

Für Schnitte.

1. Färbung in folgender Lösung, 24 Stunden bei 37°:
   konzentrierte alkoholische Gentianaviolettlösung 50,0,
   Eisessig 10,0,
   Aq. dest. 100,0.
2. Differenzierung in 1-proz. Essigsäure.
3. Wasserspülung, Entwässern etc.

Methode von Ribbert[234].

Für Deckglaspräparate.

1. Färbung in einer in der Wärme gesättigten Lösung von Dahlia in: Wasser 100,0, Alkohol 50,0, Eisessig 12,5, einige Minuten.
2. Wasserspülung, Trocknen, Einschließen in Balsam.

Methode von Vincent[298].

Für Deckglaspräparate von Blut.

1. Behandeln des Deckglaspräparates mit folgender Mischung (zur Entfernung des Hämoglobins):
   30,0 Glyzerin,
   30,0 kalte, gesättigte Kochsalzlösung,
   6,5 5-proz. Karbolsäure, 1—2 Minuten.
2. Wasserspülung.
3. Färbung in Lösung von Karbolmethylenblau und 1—2-proz. wäßriger Methylenblaulösung.
4. Wasserspülung, Untersuchung in Wasser.

Methode von Nicolle.

1. Färbung in folgender Mischung:
   Gesättigte alkoholische (95-proz.) Gentianaviolettlösung 10,0,
   1-proz. Karbolsäure 100,0.
2. Abspülen in absolutem Alkohol und $^1/_3$ Vol. Aceton.
3. Wasserspülung, Trocknung, Einbettung.

Methode von Kaufmann[138].

1. Vorfärbung mit Löfflerschem Methylenblau, mehrere Stunden unter öfterem Erhitzen oder im Brutschrank bei 35°.
2. Spülung in alkalisiertem Wasser (Zusatz von 1—2 Tropfen konzentrierter Lösung von Kali oder Natronlauge auf ein Uhrschälchen voll Wasser).
3. Trocknung.
4. Behandlung mit $^1/_2$-proz. Silberlösung, 2 Minuten.
5. Spülung in dem unter 2. angegebenen alkalisierten Wasser.
6. Nachfärbung mit alkoholisch-wäßriger Fuchsinlösung (1:20), 30 Sekunden.
7. Spülung mit alkalisiertem Wasser (cf. unter 2).
8. Trocknen etc.

Methode von Olt[214].

1. Färbung mit 2-proz. wäßriger, heiß bereiteter und filtrierter Safraninlösung unter mehrmaligem Erhitzen, $^1/_2$—1 Minute.

2. Wasserspülung und Untersuchung in Wasser (Kapsel färbt sich quittengelb, Bakterienleib rotbraun).

Methode von WEIDENREICH-KAYSER-HAMM[105, 139, 302].

1. Einlegen des sauber gereinigten Glases in eine mit Osmiumdämpfen (Glaswatte mit 1-proz. Osmiumsäure) gefüllte Röhre, 1 bis 2 Minuten.

2. Herausnehmen und Ausstreichen des Präparates in einem Tröpfchen Serum.

3. Sofortiges Zurückbringen des belegten Glases in die Fixationsröhre für 20—40 Sekunden.

4. Lufttrocken werden lassen und färben mit GIEMSAscher Lösung (s. S. 356), ohne das Präparat durch die Flamme gezogen zu haben.

Methode von BUERGER[45].

1. Mischen einer Spur Kultur mit einem Tropfen Serum (Mensch, Rind).

2. Nachdem der Ausstrich halbtrocken geworden, wird der Objektträger mit MÜLLERscher Flüssigkeit, die mit Sublimat gesättigt (5 bis 7-proz.), bedeckt.

3. 3 Sekunden langes Erwärmen, Wasserspülung.

4. Alkohol (80—95-proz.) einige Minuten.

5. Jodtinktur 1 Minute.

6. Abspülen mit Alkohol. — Lufttrocken werden lassen.

7. Färben mit Gentianaviolett 3 Sekunden, Auswaschen und Einschließen in 2-proz. Kochsalzlösung.

(Bei Dauerpräparaten muß das Salzwasser mit einer 5—10-proz. wäßrigen Lösung von Kal. ferrocyanatum abgespült werden. Trocknen. Kanadabalsam.)

Methode von MUIRS (zit. nach SMITH)[270].

1. Beizen des getrockneten Präparates 2 Minuten mit folgender Lösung: 2 Teile gesättigte, wäßrige Quecksilberchloridlösung, 2 Teile 20-proz. wäßrige Tanninlösung, 5 Teile wäßrige Kalium-Alaunlösung.

2. Wasserspülung.

3. Alkohol.

4. Wasserspülung.

5. Färben 2—3 Minuten unter leichtem Erwärmen mit Karbolfuchsin.

6. Wasserspülung.

7. Wiederholte Beizung, 2—3 Minuten.

8. Wasserspülung.

9. Färben mit gesättigter, wäßriger Methylenblaulösung, 2 Minuten.

10. Bleichen in Methylalkohol und Aufhellen in Xylol.

Methode von R. HOFFMANN[123].

Zur Kapseldarstellung bei Streptokokken verfährt R. HOFFMANN folgendermaßen: Ein möglichst dünner Ausstrich wird auf dem Glase getrocknet und auf 2 Minuten in eine 0,25-proz. methylalkoholische Lösung von eosinsaurem Methylenblau gebracht

(gebrauchsfertig bei Dr. Schwalm-München); Fixierung des Materials erübrigt sich. Hiernach Einlegen der Objektträger 1 Minute lang in (neutrales!) destilliertes Wasser, Trocknung durch Abtupfen mit Filtrierpapier.

Kapseldarstellung mit der Tuschemethode nach Gins[94].

1. Ausstreichen einer nadelkopfgroßen Menge von Kultur im Tuschetropfen (1:1 Wasser) mit der Schmalseite eines Objektträgers.
2. Fixieren des Ausstriches in konzentrierter Sublimatlösung, 1 Minute.
3. Wasserspülung.
4. Färben mit Karbolthionin, 5—10 Minuten.
5. Wasserspülung, Trocknen (Kapsel ungefärbt, Bakterienleib gefärbt in der Kapsel).

Methoden der Sporenfärbung.

Methode von Buchner[44].

1. Behandeln des fixierten Deckglases mit konz. Schwefelsäure, 30 Sekunden.
2. Nachfärben mit Karbolfuchsin. (Nur die Sporen färben sich.)

Methode von Hauser[110].

1. Färbung mit wäßriger Fuchsinlösung, indem das mit der Farblösung bedeckte Präparat 40—50mal durch die Flamme gezogen wird, eventuell unter Erneuerung der verdampfenden Farblösung.
2. Entfärbung in 25-proz. Schwefelsäure.
3. Wasserspülung.
4. Nachfärben mit wäßriger Methylenblaulösung.

Methode von Fiocca[72].

1. Färbung der Präparate 3—15 Minuten in einer Lösung von 20 ccm 10-proz. Ammoniak und 10—20 Tropfen alkoholischer Anilinfarbstofflösung.
2. Differenzierung in Schwefelsäure.
3. Wasserspülung.
4. Gegenfärbung mit verdünnter wäßriger Anilinfarbstofflösung.

Methode von Möller[190].

1. Behandeln des fixierten Deckglases mit Chloroform, 2 Minuten. (Unter der Chloroformeinwirkung lösen sich eventuell im Präparat vorhandene Fetttropfen, die durch ihre Färbung Sporen vortäuschen können.)
2. Wasserspülung.
3. 5-proz. Chromsäure, $1^1/_2$—2 Minuten.
4. Wasserspülung.
5. Färbung mit wäßriger Karbolfuchsinlösung unter Erwärmen, 1 Minute.
6. Entfärbung in 5-proz. Schwefelsäure, 5 Sekunden.
7. Wasserspülung.

8. Nachfärben mit wäßriger Lösung von Methylenblau, $^1/_2$ Minute.
9. Wasserspülung, Trocknen, Einschließen in Kanadabalsam.

Methode von AUJESZKY[8a].

1. Einlegen der lufttrockenen, nicht fixierten Ausstriche in heiße $^1/_2$-proz. Salzsäure.
2. Wasserspülung.
3. Trocknen.
4. Fixieren.
5. Färben mit Anilinwasserfuchsin oder Karbolfuchsin 1 Minute unter Aufkochen.
6. Entfärben mit 5-proz. Schwefelsäure, 5 Sekunden.
7. Wasserspülung.
8. Färben mit Methylenblaulösung.
9. Wasserspülung usw.

Methode von KLEIN[140].

Ausgehend von der Vorstellung, daß die Farben besser vor der Fixation eindringen, färbte KLEIN sporenhaltiges Material vor der Fixation nach folgender Methode:

1. Zusatz eines gleichen Quantums Karbolfuchsinlösung zu einer Emulsion des sporenhaltigen Materials in Kochsalzlösung. Färbung 6 Minuten unter schwachem Erwärmen.
2. Aufstreichen auf Deckgläser, Lufttrocknung und Fixierung in der Flamme.
3. Entfärbung in 1-proz. Schwefelsäure, 1—2 Sekunden.
4. Wasserspülung.
5. Nachfärben mit verdünnter Methylenblaulösung, 3—4 Minuten.

(Nach dem Prinzip der Färbung von der Fixation lassen sich übrigens auch gewöhnliche Bakterien behandeln.)

Methode von ORZAG[216].

1. Auf gründlich gereinigten Deckgläschen werden die zu färbenden Bakterien in einen Tropfen essigsaurer Natriumsalicyllösung ($^1/_2$-proz. Natr. salicyl. 4 Teile + 5-proz. Essigsäure 1 Teil) gebracht.
2. Fixieren des lufttrockenen Präparates in der Flamme.
3. Färbung mit ZIEHLscher Lösung bis Dampf aufsteigt. Nach kurzer Pause wird die Färbung wiederholt.
4. Entfärben mit 1-proz. Schwefelsäure, Wasserspülung.
5. Nachfärben mit 1-proz. wäßrigem Methylenblau oder Malachitgrün, 2 Minuten.

Methode von WIRTZ[313 u. 314].

1. Fixieren 10—20 Sekunden in Osmiumdämpfen.
2. Färben in 5-proz. Malachitgrünlösung unter Erhitzen bis zur Dampfbildung. Nach 1 Minute das Erhitzen wiederholen.
3. Mit 5-fach verdünnter Karbolfuchsinlösung abspülen. Wasserspülung.

Auch das LÖFFLERsche und BUNGEsche Verfahren zur Darstellung der Geißeln (s. u.) kann zur Sporenfärbung verwandt werden.

Methode von Thesing[282].

1. Bedecken des durch die Flamme fixierten Präparats mit 1-proz. Platinchloridlösung, Erhitzen bis zum einmaligen Aufkochen.
2. Abspülen mit Wasser, Trocknen zwischen Fließpapier.
3. Karbolfuchsin unter einmaligem Aufkochen oder kalt, 5 Minuten.
4. Abgießen der Farblösung, ohne abzuspülen, Uebergießen mit 33-proz. Alkohol und sofortiges Abspülen mit Leitungswasser.
5. Trocknen, Kontrastfarbe (Löfflers Methylenblau), Abspülen, Trocknen, Einschluß in Balsam.

Methode von Trincas[284].

1. Mazeration in 5-proz. Chromsäure (einige Minuten).
2. Kochen in karbolsaurem Fuchsin.
3. Wasserspülung.
4. Entfärbung mit unterchlorsaurem Kalk (10 Proz.).
5. Wasserspülung.
6. Einlegen in 40-proz. Formalinlösung (einige Sekunden).
7. Wasserspülung.
8. Färben mit Chrysoidinlösung (1 : 30). (Die Sporen werden rotbraun, die Bacillen gelb.)

Methoden der Geißelfärbung.

Zur Färbung eignen sich am besten junge, auf nicht zu alten Nährböden gewachsene Agarkulturen. Notwendige Vorbedingungen für das Gelingen der Präparate sind ferner: Herstellung einer stark verdünnten Emulsion und Ausstreichen auf absolut reinen, vor allem fettfreien Deckgläsern.

Methode von Löffler[170—173].

1. Beizen mit folgender Mischung unter leichter Erwärmung, $^1/_2$—1 Minute.

20-proz. wäßrige Tanninlösung (in der Hitze bereitet)	100,0,
Kalt gesättigte Ferrosulfatlösung	50,0,
Alkoholische resp. wäßrige Fuchsinlösung	10,0.

2. Gründliche Entfernung der Beize durch Wasserspülung.
3. Abspülen mit Alkohol.
4. Färbung mit erwärmter Anilinwasserfuchsinlösung, die durch Zusatz von Natronlauge im Zustand der „Schwebefällung" sich befindet.
5. Wasserspülung, Trocknung, Einbettung.

(Die Lösung in dem für die Beize angegebenen Rezept ist nicht für alle Bakterienarten geeignet, sie benötigt vielmehr in der Regel noch einen je nach der zu färbenden Bakterienart verschiedenen Zusatz von Säure resp. Alkali.)

Methode von Bunge[46].

Dieselbe stellt eine Modifikation der Löfflerschen Methode dar.

1. Beizen mit folgender Mischung unter Erwärmen, 1—5 Minuten.
   75,0 konz. wäßrige Tanninlösung,
   25,0 5-proz. Lösung von Liquor ferri sesquichlorati,
   10,0 konz. wäßrige Fuchsinlösung.

Die Beize ist erst einige Tage nach der Bereitung gebrauchsfähig und wird vor dem Gebrauch bis zur rotbraunen Färbung mit Wasserstoffsuperoxyd versetzt.

2. Wasserspülung.
3. Färbung mit erwärmter Karbolgentianaviolettlösung.
4. Wasserspülen usw.

Methode von van Ermengem[68].

1. Beizen mit folgender Mischung 5 Minuten unter Erwärmen oder $^1/_2$ Stunde in der Kälte:

60,0 ccm 20-proz. Tanninlösung,
30,0 ccm 2-proz. Osmiumsäure,
4—5 Tropfen Eisessig.

2. Wasserspülung.
3. Alkoholspülung.
4. Eintauchen in 0,5—1-proz. Lösung von Argentum nitricum, 1—3 Sekunden.
5. Abspülen in folgender Lösung für einige Sekunden:

Acid. gallic.	5,0,
Acid. tannic.	3,0,
Natr. acetic.	10,0,
Aqu. dest.	350,0.

6. Behandeln mit der unter 4. erwähnten Silberlösung unter häufigem Hin- und Herbewegen des Präparates, bis die Lösung sich schwärzt.
7. Wasserspülen, Trocknen usw.

Stephensen[54] verwendet bei der van Ermengemschen Geißelfärbung statt Silberlösung eine 2-proz. Larginlösung mit gutem Erfolg.

Methode von Welcke[309a].

1. Fixieren der sorgfältig ausgestrichenen lufttrockenen Präparate in der Flamme.
2. 20 Minuten kalt beizen mit Löfflers oder Bunges Beize.
3. Wasserspülung.
4. Behandlung mit Silberoxydammoniaklösung unter Erwärmen bis zur Dampfbildung und Bräunung des Präparates.
5. Wasserspülung.
6. Eintauchen in 1-proz. Sublimatlösung, 15 Sekunden, Wasserspülung.
7. Behandlung mit Silberoxydammoniaklösung bis zur leichten Bräunung des Präparates. Wasserspülung.
8. Behandlung mit Rodinal- oder Metolentwickler, 15 Sekunden. Wasserspülung. Trocknung.

(Bei leicht darzustellenden Arten kann direkt nach der Sublimateinwirkung die Entwicklung erfolgen.)

Methode von Zettnow[317].

1. Beizen der Deckglaspräparate unter Erwärmen auf einer Metallplatte (80°) im Blockschälchen in einer Lösung, die folgendermaßen bereitet wird:

Zu einer 5-proz. leicht erwärmten Tanninlösung wird soviel von einer Brechweinsteinlösung zugesetzt, bis ein dauernder Niederschlag entsteht. Danach Filtration.

2. Behandeln mit folgender Silberlösung unter Erwärmen:

Verdünnung einer gesättigten Lösung von Silbersulfat (aus Silbernitrat durch Zusatz von Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat dargestellt) zur Hälfte mit Wasser und Zusatz einer 30-proz. Lösung von Aethylamin bis zur völligen Lösung eines anfänglich aufgetretenen Niederschlags. Abermalige Hinzufügung von Silbersulfat bis zur beginnenden Niederschlagsbildung.

3. Wasserspülung.

4. Verstärken mit einer Lösung von Aurum chloratum neutrale 1:2000 oder mit Sublimat 1:10.

5. Wasserspülung.

6. Behandeln des Deckglases mit einer Mischung von 2 Tropfen 2-proz. Sodalösung und 1—2 Tropfen einer Lösung von 1 g Pyrogallol in 20 ccm Alkohol + 2 Tropfen Eisessig.

7. Wasserspülung usw.

Statt durch die Silberlösung (cf. unter 2) lassen sich die Geißeln auch mittels Gold wie folgt sichtbar machen:

Behandlung des gebeizten Präparats mit Aurum chloratum neutrale 1:2000 unter Erwärmung bis zur Dampfbildung.

Verstärken mit einer Mischung von 1 Tropfen einer 1-proz. Silbernitratlösung + 4 Tropfen folgender Lösung:

Wasser	150,0,
Zitronensäure	2,0,
Pyrogallol	0,5.

Zusatz von etwas Thymol gegen Schimmelbildung.

Die Mischung soll 2mal nacheinander je eine Minute einwirken.

Methode von Peppler[218].

1. Beizen mit folgender Mischung (4—6 Tage alt), 1—2 Minuten:

20 g Tannin
80 ccm Wasser } in der Wärme gelöst,

2. Wasserspülung.

3. Färbung mit Anilinfarbstofflösung (10 ccm konz. Alkohol, Farblösung, 2,5 Acid. carbolic. ad 100 Wasser), 2 Minuten.

4. Wasserspülung.

(5. Nachbehandlung mit Jodjodkaliumlösung, 1 Minute.)

6. Wasserspülung usw.

Methode von Smith[270].

1. Beizen mit folgender Lösung unter Erwärmen bis zur Dampfbildung, 3 Minuten lang:

Heiße, gesättigte Lösung von Sublimat wird mit Ammoniakalaun im Ueberschuß versetzt. Zu 10 ccm dieser Flüssigkeit Zusatz von 10 ccm einer frisch bereiteten 10-proz. Tanninlösung und 5 ccm Karbolfuchsin. Filtrieren.

2. Wasserspülung.

3. Färben 3—4 Minuten unter Erhitzen mit folgender Mischung: 10 ccm gesättigte Ammoniakalaunlösung, 1 ccm alkoholische Gentianaviolettlösung.

4. Wasserspülung usw.

Methode von Plaut[224 u. 225].

Als Beize wird Osmiumtanninlösung verwendet: 2-proz. Osmiumsäure, 1,25-proz. Tanninlösung mit 2 Teilen Eisessig — als Silbermittel das Aethylaminsilber. Gegen zuviel Niederschläge wird eine bis 1 Proz. starke Goldlösung verwendet, auch können die Ausstriche mit Jodjodkaliumlösung vorbehandelt werden.

Methode von Gemelli[85].

Die gereinigten Deckgläser werden in einer Mischung von 3-proz. Kaliumbichromat und Schwefelsäurelösung (100:5) gekocht und kommen nach reichlicher Wasserspülung in Alkohol, wo sie bis zur Verwendung liegen bleiben. Vor dem Gebrauch mit einer Hornpinzette durch die Flamme zu ziehen. Die Färbung geschieht mit folgenden zwei Lösungen:

a) Kalium permanganat. 0,25,
Aqua dest. 100,0.

b) Zu einer Chlorcalciumlösung (0,75 g in Aqu. dest. 100 g) im Verhältnis von 20:1 wird eine 1-proz. Neutralrotlösung (Grübler) in Aqu. dest. hinzugefügt.

Färbung: 1. 10—20 Minuten in a.
2. Waschen in Aqu. dest.
3. 15—30 Minuten in b.
4. Waschen, Trocknen, Einlegen.

Moores Geißelfärbung (zit. nach Smith)[270].

Nachdem man das Material auf dem Deckglas dadurch befestigt, daß man es 5—10 Minuten lang einer Temperatur von 120—140 Grad aussetzt, bringt man es 1) in folgender Beize: 10 ccm 20-proz. Tanninlösung, 5 ccm kalte gesättigte wäßrige Eisensulfatlösung, 1 ccm gesättigte alkoholische Lösung von basischem Fuchsin.

2. Erhitzen bis zur Dampfentwickelung und 5—10 Minuten lang in der heißen Flüssigkeit lassen.

3. Wasserspülung.

4. Färben mit Ziehls Karbolfuchsin unter 1—3 Minuten langem Erhitzen bis zur Dampfbildung.

Methode von Hugh Williams (zit. nach Smith)[270].

1. Man beizt ca. 1 Minute lang mit folgender Beize: 1 Teil 1-proz. Alumnollösung (Höchst), 1 Teil 2-proz. Osmiumsäure, 3 Teile 20-proz. Tanninlösung. Nach Schütteln der Mischung Hinzufügen von 3 Tropfen Eisessig und wieder Schütteln.

Man beizt ca. 1 Minute lang mit folgender Beize:

1. 1 Teil 1-proz. Alumnollösung (Höchst), 1 Teil 2-proz. Osmiumsäure, 3 Teile 20-proz. Tanninlösung. Nach Schütteln der Mischung Hinzufügen von 3 Tropfen Eisessig und wieder Schütteln.

2. Bedecken des Objektes mit 1-proz. Silbernitratlösung, der einige Tropfen Ammoniakwasser zugesetzt worden sind.

3. Wasserspülung.

4. Waschen mit 0,6-proz. Chlornatriumlösung, mit 30-proz. Ammoniakwasser, dann mit Wasser.

5. Verstärkung der Imprägnation durch Zugabe einiger Tropfen photographischen Entwicklers Ortol.

6. Wasserspülung und einige Sekunden mit 1-proz. Chlorgoldlösung bedecken. Dieses wird 3mal wiederholt. Der Verlauf der Färbung muß nach jedesmaligem Behandeln mit Chlorgold mikroskopisch kontrolliert werden.

Methode von de Rossi[241].

Reinigen der Deckgläser s. oben.

Färbung der unfixierten Präparate in folgender Mischung:

Lösung a: 50 g reinster kristallisierter Karbolsäure in 1 Liter destillierten Wassers gelöst, Zusatz 40 g reinsten Tannins, Erwärmen auf dem Wasserbade bis zur völligen Lösung.

Lösung b: Basisches Fuchsin (Rosanilinchlorhydrat) 2,5 g, absoluter Alkohol 100 ccm.

Lösung c: Kaliumhydrat 1 g, destilliertes Wasser 100 g.

Lösung a u. b werden zusammengemischt aufbewahrt. Zur Färbung setzt man zu etwa 15—20 ccm der a- und b-Mischung tropfenweise so viel der c-Lösung, bis ein bleibender Niederschlag sich zu bilden beginnt. — Filtration bis die Flüssigkeit absolut klar bleibt. — Aufgießen der filtrierten Flüssigkeit auf die mit der Schichtseite nach oben auf einer Glas- oder Pappplatte liegenden Deckgläser und Färben, bis sich ein sichtbarer Niederschlag bildet. Wasserspülung und Trocknen mit Fließpapier.

Methode von Valenti[295].

1. Die gereinigten Deckgläschen werden mit der verdünnten Bakterienemulsion, welche 20—30 Minuten ruhig gestanden hat, beschickt.

2. Trocknen im Exsikkator.

3. Aufgießen von 2—3 Tropfen einer 20-proz. Lösung chemisch reiner Gerbsäure in gekochtem destillierten Wasser.

4. Färben des noch feuchten Deckglases mit 3 Tropfen Ziehlscher Lösung unter leichtem Erwärmen über einer Sparflamme 10—12 Sekunden.

5. Abkühlen und die Erwärmung noch 2—3-mal wiederholen.

6. Vorsichtiges Abspülen mit ganz dünnem Wasserstrahl.

7. Abtrocknen mit Filtrierpapier, Kanadabalsam.

Kral[148] empfiehlt zur Geißelfärbung alte, in luftdicht verschlossenen Gefäßen aufbewahrte Löfflersche Beize.

1. Einwirkenlassen $1^1/_2$ Minuten.

2. Färben 5—8 Minuten Ziehlsche Lösung.

(Sofort wirksam ist eine Tanninfuchsinlösung von 100 g Tannin, 8 g kristalliertes Fuchsin, 400 ccm Aqua, hierzu wird bei Gebrauch unter lebhaftem Schwenken zugesetzt eine Lösung von 5 g Ferrosulfat auf 20 ccm Wasser. Nach 15 Minuten Stehen ist die Beize brauchbar, sie ist weniger wirksam schon nach 2 Stunden, nicht mehr nach 24 Stunden. Gebeizt wird $1^1/_2$ Minuten, darauf 8 Minuten Karbolfuchsin.)

Hill[122] empfiehlt, um eine gute Geißelfärbung zu erhalten, die betreffenden Bouillonkulturen zu zentrifugieren, zu dekantieren, Wasser aufzugießen, und dieses Verfahren einige Male zu wiederholen,

um die Bakterien möglichst von der Nährbouillon zu befreien. Ein Loslösen der Geißeln vom Bakterienleib wird dabei nicht beobachtet.

Färbung der Bakterienstruktur (Babes-Ernstsche Körperchen usw.).
(siehe auch vitale Färbung).

Alte Methode von M. NEISSER[203].

1. Färben mit folgender Lösung 1—3 Sekunden (oder länger):
   1,0 Methylenblau,
   20,0 Alkohol abs.,
   50,0 Eisessig ad 1000 Wasser.
2. Wasserspülung.
3. Nachfärben mit Vesuvin (2-proz. wäßr. Lösung), 3—5 Sekunden.
4. Wasserspülung u. s. w.

Methode von M. NEISSER[204].

1. Färben mit einer Mischung 2:1 folgender Lösungen:
   Lösung a:
   Methylenblaupulver (Meth. medicale Höchst) 1,0,
   Alkohol absol. 20,0,
   Aq. dest. 1000,0,
   Acid. acet. glac. 50,0,
   Lösung b:
   Alkohol absol. 10,0,
   Aq. dest. 300,0,
   mehrere Sekunden.
2. Wasserspülung.
3. Nachfärben mit Chrysoidin (2 in 300 dest. Wasser 100^0 gelöst und filtriert) 3 Sekunden.
4. Wasserspülung.

Methode von SOMMERFELD[272].

1. Färben mit Methylenblau (Löffler, alkoholisch oder wäßrig).
2. Abspülen mit Wasser oder Abtrocknen mit Fließpapier.
3. Einlegen in eine Mischung Formalin-Alkohol āā einige Sek. bis Präparat farblos geworden.
4. Wasserspülung, Trocknen.
5. Nachfärben in Vesuvin oder Chrysoidin oder Eosin.

Methode von LJUBINSKY (zit. nach BLUMENTHAL & LIPSKEROW[34]).

1. Färben $1/2$—2 Min. in:
   Pyoktanin Merck 0,25,
   Acid. acet. 5 Proz. 100,0.
2. Wasserspülung.
3. Nachfärben $1/2$ Min. mit 1 prom. Vesuvin.

Methode von FALIÈRE (zit. nach BLUMENTHAL & LIPSKEROW[34]).

1. Färben $1/2$—1 Min. in:
   Methylenblau 2,0,
   Borax 0,5,
   Aqua dest. 100,0,
   Alk. abs. gtt. 8.

2. Wasserspülung.
3. Nachfärben in 1-prom. Vesuvin.

Methode von Trincas[284].

1. Färben 1 Minute in folgender Lösung:

Toluidinblau	0,25,
Alkohol	5,0,
Essigsäure, 2-proz.	100,0.

2. Ohne die Präparate auszuwaschen, 1 Minute in 1-proz. Vesuvinlösung. (Die metachromatischen Körnchen erscheinen schwarzblau, die anderen Teile der Zelle blaßgrün.)

Methode von Piorkowski[222].

1. Färben mit alkalischer Methylenblaulösung unter leichtem Erwärmen, $^1/_2$—1 Minute.
2. Entfärben mit 3-proz. salzsaurem Alkohol, 5 Sekunden.
(3. Nachfärben mit 1-proz. wäßriger Eosinlösung.)
4. Wasserspülen usw.

Methode von Löffler[170—173].

1. Färben ohne Erwärmen in folgender Mischung:

Wäßriger Borax (2,5-proz.)-, Methylenblau (1-proz.)-Lösung	40,0,
Polychromes Methylenblau Unna (von Grübler-Leipzig)	10,0,
0,05-proz. wäßr. Bromeosin extra A. G. (Höchst)-Lösung	50,0.

2. Entfärben mit Tropaeolin 00 (gesättigte wäßrige Lösung) 5,0,

Acid. acet.	0,5,
Aqua dest.	100,0.

Methode von Pitfield (zit. nach Blumenthal & Lipskerow[34]).

1. Aufgießen einer Mischung von Argent. nitr. 5 ccm, Aqua dest. 5 ccm, gesättigte alkoholische Fuchsinlösung 3 ccm und Erhitzen bis zum Kochen.
2. Wasserspülung.
3. Aufgießen einer Mischung von Acid. pyrogall. 1,0, 10-proz. Natronlauge 5 ccm, Aqua dest. 10 ccm und Erhitzen bis zum Kochen.
4. 2 Minuten langes Einwirkenlassen von folgender Karbolfuchsinlösung: 10 Tropfen Karbolfuchsin, Aqua dest. 10 ccm.
5. Abspülen mit Wasser, Trocknen etc. (Die Farbe der Bakterien ist rot, wobei die Polkörner schwarz hervortreten.)

Methode von Ficker[71].

Farblösung: 1 g Methylenblau (med. pur. Höchst) in 100 ccm dest. Wasser, hiervon 1 ccm zu 100 ccm dest. Wasser; zu 100 ccm dieser Lösung (1:10000) werden 2 ccm reine Milchsäure zugesetzt.

Färbung: Eine Spur Bakterienmaterial wird in einer Oese Leitungswasser auf dem Objektträger leicht verrieben und darauf ein reines Deckglas gelegt. Seitwärts in etwa 1 ccm Entfernung wird ein Tropfen der Farblösung gebracht und mit der Platinöse zum Deckglasrand hingeleitet. Vermittels eines an dem gegenüber-

liegenden Rande des Deckglases gehaltenen Stückchens Fließpapier wird die Farbe unter dem Deckglas dorthin abgesaugt und diese Prozedur 4—6-mal wiederholt. Auf diese Weise erreicht man eine isolierte Färbung der Körnchen. (Für die praktische Diphtheriediagnose empfiehlt sich die Methode jedoch nach Ficker nicht, da auch Pseudodiphtheriebacillen Granulafärbung zeigen.)

Eisenberg [63—65] färbt mit Manson-Blau. Auch in schon mit Ziehl vorbehandelten Tuberkelbacillenpräparaten lassen sich durch Nachbehandlung mit dieser Farblösung die Körnchen darstellen.

v. Wendt [310] will feinere Strukturverhältnisse im Bakterienkörper durch Vermeidung des Trocknens der Präparate darstellen. Hierzu bereitet er sich zunächst eine Bakteriensuspension in Wasser oder einem Fixierungsmittel (1—3-proz. Salpetersäure, $^1/_2$—3-proz. Sublimat etc.), bestreicht ein Deckgläschen mit einer ganz feinen Schicht von Mayers Eiweißglyzerin, gibt auf die Eiweißglyzerinschicht einige Tropfen Wasser und in diese etwas von der Bakteriensuspension. Mit einem Uhrglas bedeckt, läßt er die Bakterien in dem Wassertropfen sedimentieren (20—30 Min.), gibt dann noch einige Tropfen Wasser hinzu und fixiert jetzt die Bakterien auf der Glyzerineiweißschicht, indem er das Ganze auf 8—10 Minuten in einen Brutofen bei 75° stellt.

Meyer [185 u. 186] wendet zur Darstellung des Zellkernes der Bakterien folgende 3 Verfahren an:

1. Verfahren. — Das Material wird im Reagenzglas 2 Minuten mit Wasser gekocht, in ein Spitzgläschen gegeben und zentrifugiert. Nach Entfernung des Wassers wird zum Bodensatz etwas schwefelsaures Eisenoxydammoniak ($^1/_2$ g auf 100 ccm) gegeben, zentrifugiert, die Flüssigkeit abgehaben und zum Sediment Hämatoxylinlösung (1 : 200) gesetzt. Nach 24 Stunden wird wieder zentrifugiert, und die Bakterien wieder unter dem Deckglas entfärbt. (Cytoplasma und Sporenanlage entfärben sich, der Kern der Sporenanlage tritt deutlich hervor; meist ist er in der Mitte von einem hellen Hof umgeben.)

2. Verfahren. — Das zentrifugierte Material wird drei Stunden lang mit Flemmingscher Lösung (1 : 1) behandelt, mit Wasser auf der Zentrifuge sechsmal gewaschen, dann Alkohol innerhalb 2—3 Tagen tropfenweise zugesetzt. Zur Färbung wird verdünntes (1 : 1) Delafieldsches Hämatoxylin zugegeben, das nach 24 Stunden wieder abgeschleudert wird. Differenzierung mit 10 ccm 10-proz. Alkohol plus drei Tropfen 1-proz. Salzsäurealkohol. (Die Kerne in den Sporenanlagen treten gut hervor als scharf umschriebene dunkle Punkte in einer helleren kreisrunden Scheibe. Das Cytoplasma wird hellblau, die Membranen etwas dunkler blau.)

3. Verfahren. — Vorbehandlung wie oben beim zweiten Verfahren; dann wird Eisenlösung auf 24 Stunden zugesetzt, Zentrifugieren, Abhebern der Eisenlösung und Zusetzen von Hämatoxylin (24 Stunden). Nach abermaligem Zentrifugieren werden die Objekte unter dem Deckglas mit Eisenlösung differenziert.

Zur Darstellung von Fettsubstanzen verfährt Meyer in folgender Weise: Er verrührt ein Tröpfchen einer 1-proz. Lösung von Dimethylparamethylendiamin auf dem Objektträger mit einer Spur des Bakterienmaterials und fügt einige Oesen einer Lösung von α-Naphthol in 1-proz. Sodalösung hinzu.

Färbung des Chromatins nach Romanowsky.

In alter, besonders aber in mit Alkali versetzter Methylenblaulösung bilden sich Zersetzungsprodukte, die zum Teil für die histologische Technik von hohem Interesse sind. Nocht[211] gelang es mit Chloroform aus alkalischen Methylenblaulösungen einen roten Farbstoff auszuziehen, den er „Rot aus Methylenblau" nannte. Er entsteht durch Oxydation.

Die Gegenwart dieses Farbstoffs ist für die Chromatinfärbung, die besonders für Protozoen von Interesse ist, wichtig. Nach Nocht bedarf es zum Zustandekommen dieser Farbenreaktion noch des reinen Methylenblaus und des Eosins, während Michaelis[187] dem von Nocht sogenannten Rot aus Methylenblau, dem „Methylenazur" allein, die chromatinfärbende Fähigkeit vindiziert. Das Eosin soll nur eine begünstigende Wirkung haben.

Nach Reuter[232 u. 233] ist das wirksame Prinzip nicht der Methylenazur, sondern ein anderes nahestehendes Zersetzungsprodukt, das er „A-Methylenblau" nennt.

Da die gleichzeitige Anwesenheit von Methylenblau im Ueberschuß oder von Gentianaviolett die Chromatinfärbung beeinträchtigt, bemühte sich Giemsa das Methylenazur rein darzustellen, was ihm in seinem Azur I und Azur II gelang. Eine Vereinigung von Azur II mit Azur II-Eosin in Glyzerin und Methylalkohol gelöst, ist unter dem Namen „Giemsalösung für die Romanowskyfärbung" bei Dr. G. Grübler & Co. Leipzig zu beziehen. Vor dem Gebrauch wird die Lösung entweder mit gleichen Teilen reinem Methylalkohol oder reinem Aceton vermischt oder 1 Tropfen mit 1 ccm Aqua dest. verdünnt.

Methode von Ziemann[320].

1. Färbung der Präparate in folgender Mischung, 30—40 Minuten:
   1 Teil 1-proz. Lösung von Methylenblau med. pur. Höchst,
   6 Teile 0,1-proz. Eosinlösung AG oder BA Höchst.

Durch Zusatz von 2—4 Teilen Borax zur Methylenblaulösung wird deren Wirksamkeit erhöht. Man nimmt alsdann zur Mischung 4 Teile Eosinlösung. Färbedauer in diesem Fall 8—10 Minuten.

2. Event. Differenzierung mit dünner Eosin- bezw. Methylenblaulösung.
3. Wasserspülung usw.

Methode von Harris[107].

1. Fixieren einige Sekunden in Reuters Formalin-Alkohol.
2. Wasserspülung.
3. Färben mit Grüblers wasserlöslichem Eosin 1:1000, $^1/_2$—2 Minuten.
4. Wasserspülung.
5. Färben in folgender Lösung: 2,5—5 Teile 1-proz. Unnas alk. Methylenblaulösung, und 2,5 Teile einer 1-proz. Methylenblaulösung, 5—30 Minuten.
6. Wasserspülung. Trocknen. Balsam.

Methode von NOCHT[211].

Färbung in folgender Mischung, 5—10 Minuten:

Eine aus 1-proz. Methylenblau und $^1/_2$-proz. Soda hergestellte Farblösung wird einige Tage bei 50—60° gehalten. Nach dem Erkalten tropfenweise Zusatz von einer Mischung von 2—3 Tropfen 1-proz. Eosinlösung + 1—2 ccm Wasser, bis der Eosinton verschwunden ist.

Methode von ZETTNOW[317].

1. Färbung der Präparate in folgender Mischung, 2—5 Minuten:

2 Teile einer Mischung von 50 ccm 1-proz. Methylenblaulösung (pur. med. Höchst), 3 ccm 5-proz. Sodalösung und 0,5 ccm 10-proz. alkohol. Thymollösung. 1 Teil 10-proz. Eosinlösung B Höchst.

2. Event. Differenzierung mit 0,5-proz. schwach essigsaurer Methylenblaulösung oder 0,2-proz. Eosinlösung.

3. Wasserspülung usw.

Methode von MICHAELIS[187].

MICHAELIS färbt ähnlich wie bei der älteren NOCHTschen Methode die Präparate $^1/_4$ Stunde lang in folgender Mischung: Lösung von 2 g Methylenblau med. (Höchst) in 200 Wasser wird mit 10 ccm einer Normalnatronlauge versetzt. Zusatz von 5 Teile Eosinlösung 1:1000 zu einem Teil dieser Lösung.

Methode von REUTER[232 u. 233].

Färbung der in Alkohol oder Alkoholäther fixierten Präparate. 20—30 Minuten für frische Ausstriche, 3—4 Stunden für ältere in folgender Farbstofflösung:

Wäßrige Lösung von 1 Proz. Methylenblau pur. Höchst und 0,5 Proz. Natriumbikarbonat wird 2—3 Tage bei einer Temperatur 40—60° C gehalten, bis zum Auftreten der NOCHTschen Rotreaktion. Nach dem Erkalten Filtration, Ausfällung mit gesättigter wäßriger Eosinlösung und Zusatz von etwas Eosin im Ueberschuß. Absaugen des Niederschlages mit Saugfilter; Auswaschen des Rückstandes mit destilliertem Wasser; Trocknen im Exsikkator oder Thermostaten. Von diesem Farbstoffe wird eine gesättigte alkoholische Stammlösung bereitet (etwa 0,2 Farbstoff auf 100 Alkohol) und mit 2 Proz. Anilinöl versetzt. Mit Hilfe der alkoholischen Stammlösung erfolgt die Bereitung der zur Färbung zu verwendenden, wäßrigen Lösung (1—2 Tropfen auf 1 ccm destillierten Wassers).

Methode von ASSMANN[7 u. 8].

A. Für Trockenpräparate:

1. Einlegen des mit dem zu färbenden unfixierten Objekte beschickten Objektträgers in eine saubere Petrischale und Uebergießen desselben mit 40 Tropfen der methylalkoholischen JENNERschen Farblösung derart, daß die letztere nicht über den Rand des Objektträgers überläuft· dieselbe verbleibt dann zum Zwecke der Fixation 3 Minuten auf dem Präparat.

2. Uebergießen mit 20 ccm destillierten Wassers, denen zuvor 5 Tropfen einer 1-prom. Kalium-carbonicum-Lösung unter kräftigem

Schütteln beigemischt wurden, und Umschütteln der Schale so lange, bis eine gleichmäßig klare, von Niederschlägen freie, hellviolette, überwiegend wäßrige Farblösung entstanden ist; 5 Minuten langes Färben in der letzteren.

3. Herausnehmen und unmittelbares Abtrocknen des Präparates ohne weitere Abspülung.

B. Für Gewebsschnitte:

1. Wie bei A, nur kann hier, da die Fixierung entbehrlich ist, Teil 2 ohne Verzug angeschlossen werden.

2. Ebenfalls wie bei A, nur füge man statt der alkalischen Kalium-carbonicum-Lösung 5 Tropfen einer 1-prom. Essigsäurelösung hinzu und färbe statt 5 Minuten 15 Minuten.

3. Herausnehmen, kurzes Abspülen in absolutem Alkohol, Abspülen in Xylol, Einbetten in neutralen Kanadabalsam. Der verwendete Alkohol muß durch einen ständigen Bodensatz von ausgeglühtem Kupfersulfat streng wasserfrei erhalten werden.

Methode nach Giemsa (1904)[87—93].

1. Härtung des lufttrockenen Ausstriches in Aethyl- oder schneller (2—3 Min.) in Methylalkohol.
2. Abtupfen mit Fließpapier.
3. Färben 10—15 Minuten mit der „Giemsalösung".
4. Waschen, Trocknen.

Färbung von Feuchtpräparaten nach Giemsa (1909).

1. Fixierung der feuchten, dünnen Deckglas-Ausstriche in Sublimatalkohol (konz. wäßrige Sublimatlösung zwei Teile, Alkohol abs. ein Teil) 12—24 St.
2. Waschen 5—10 Min. in folgender Lösung: Jodkali 2,5, Aqu. dest. 100,0, Lugolsche Lösung 3,0.
3. Abwaschen und 10 Minuten in eine 0,5-proz. Lösung von Natriumthiosulfat.
4. 4,5 Minuten Waschen in fließendem Wasser.
5. Färben in Giemsalösung 1—12 St.
6. Abspülen und durch folgende Reihe hindurch führen.
   A. Aceton 95 ccm, Xylol 5 ccm.
   B. Aceton 70 ccm, Xylol 30 ccm.
   C. Aceton 70 ccm, Xylol 30 ccm.
   D. Xylol pur. (eignet sich besonders zur Färbung von Trypanosomen und Spirochäten)

Für die Färbung von Schnittpräparaten dient folgende Modifikation:

1. Fixieren von nicht über 5 mm dicken Organstücken in Sublimatalkohol 2mal 24 Stunden (Lösung einmal erneuern, Hornpinzette!).
2. Einbetten in Paraffin.
3. Schneiden; Schnitte aufkleben.
4. Xylol, Alkohol von abnehmender Stärke, Wasser.
5. 10 Min. in Jodkali 2 g Aq. dest. 100 ccm, Lugolsche Jodjodkalilösung 3 ccm.
6. Wasserspülung. 10 Min. in 0,5-proz. wäßr. Natriumthiosulfatlösung, 5 Min. in Leitungs-, kurz in destill. Wasser.

7. Färben in Giemsalösung 2—12 St. (Farblösung nach $^1/_2$ St. erneuern).
8. Wasserspülung.
9. Siehe oben unter 6.
10. Cedernöl.

Schnellfärbung nach Giemsa (1910).

1. Verdünnung der Giemsalösung mit gleichen Teilen Methylalkohol.
2. Uebergießen des mit dünnem Ausstrich beschickten Objektträgers in einer Petrischale und $^1/_2$ Minute färben.
3. 10—15 ccm Aqua dest. Hinzufügen und 3—5 Minuten (Trypanosomen und Spirochäten) einwirken lassen.
4. Abspülen mit Wasser, Trocknen, Zedernöl.

Methode von Pick-Jacobson[133].

1. Färben mit folgender Lösung: Karbolfuchsin Ziehl 15 Tropfen, gesättigte alk. Methylenblaulösung 8 Tropfen, Aqua dest. 20,0.
2. Wasserspülung, Trocknen.

Methylenblau-Eosinfärbung.

Herstellung der Farblösung:

Für Ausstriche:

1. Färben $^1/_2$ Minute mit frischer Mischung von Löfflerscher Methylenblaulösung 30,0 mit gesättigter alk. Eosinlösung 10,0.
2. Wasserspülung.

Für Schnitte:

Siehe unten Färbemethode von Lentz für Hundswutkörperchen.

Ein von Schilling[258] angegebener Apparat gestattet das Aufbringen der Methylenblau-Eosin-Lösung im Momente der Mischung (Fig. 46).

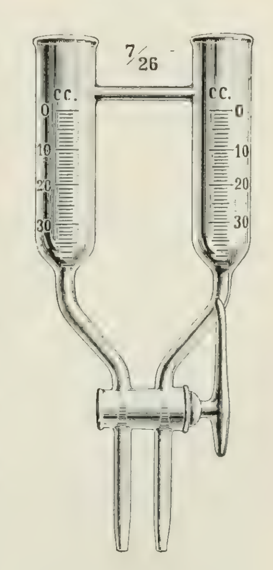


Fig. 46.

Die Farblösungen haben die folgende Zusammensetzung:

1. Stammlösung. Mansonsches Borax-Methylenblau: Methylenblau med. Höchst 2 g, Borax 5 g, Wasser 93 g. Hiervon 2 Teile mit 98 Teilen Wasser verdünnt.
2. Eosin B, A extra Höchst 0,2 g auf 1000 Wasser.

Der Apparat besteht aus 2 kalibrierten Glasröhren mit 2 nahe beieinanderliegenden Ausflußöffnungen, die durch einen gemeinschaftlichen Hahn geöffnet werden und so ein gleichzeitiges Auftropfen der Lösungen auf den Objektträger gestatten. Die Färbung erfolgt in 8—10 Minuten.

Methode von May-Grünwald[181].

1000 ccm einer 1-prom. wäßrigen Lösung von Eosin und Methylenblau med. Höchst werden gemischt und nach einigen Tagen filtriert. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen, bis dieses fast klar abläuft. Vom getrockneten Rückstand wird eine gesättigte Lösung in Methylalkohol hergestellt.

Färbung:

1. Färben ohne Fixierung der Deckglasausstriche (einige Minuten bis Stunden). Mit obiger Lösung.
2. Abspülen in Wasser, dem einige Tropfen der Farblösung zugesetzt sind.
3. Trocknen.
4. Kanadabalsam.

Methode der Chromatinfärbung von Mentz von Krogh[151] (für Schnitte).

1. Färben mit polychromem Methylenblau nach Unna (Grübler), 5 Minuten.
2. Wasserspülung.
3. Beizen, 1—15 Minuten in 2-proz. Chromsäure.
4. Wasserspülung.
5. Differenzieren in 5-proz. Gerbsäure bis die Schnitte hellblau erscheinen und einen rötlichvioletten Ton annehmen.
6. Wasserspülung.
7. Entwässern in absolutem Alkohol, Xylol, Kanadabalsam.

(Auch zur Färbung Negrischer Körperchen geeignet.)

Die Gramsche Methode.

Ueber die Prinzipien der Färbung nach Gram s. oben.

I. Für Ausstrichpräparate.

1. Färbung mit Anilinwassergentianaviolettlösung oder 2-proz. Karbolwassergentianaviolettlösung unter Erwärmen, 2 Minuten.
2. Behandeln mit folgender Lösung (Lugolsche Lösung), 1 bis 2 Minuten.

Jod	1,0,
Jodkalium	2,0,
Aq. dest.	300,0.

3. Entfärben in Alkohol, 10 Sekunden.
4. Nachfärben mit wäßriger Anilinfarbstofflösung.
5. Wasserspülung.

II. Für Schnitte.

1. Färbung in Anilinwassergentianaviolettlösung, 5—30 Minuten.
2. Behandeln mit Lugolscher Lösung, 1—2 Minuten.
3. Differenzierung in Alkohol, bis der Schnitt nahezu farblos erscheint.
4. Wasserspülung.
5. Nachfärbung mit Pikrokarmin- oder Vesuvinlösung.

Rezept der Pikrokarminlösung:

Karmin	1,0,
Aq. dest.	50,0,
Ammoniak	1,0.

Pikrinsäurezusatz, bis sich ein Niederschlag bildet; dieser wird in etwas Ammoniak gelöst. Zusatz einiger Tropfen Karbolsäure zur Lösung.

6. Abspülung in 60 Proz. Alkohol.
7. Entwässern, Aufhellen, Einschließen.

An Stelle der Nachfärbung (5) kann eine Vorfärbung mit den betreffenden Farbstoffen treten.

Modifikation von Kutscher[157].

Kutscher färbt, statt mit Anilinwassergentianaviolettlösung, allein mit Anilinwassergentianaviolettlösung, Alkohol und 5-proz. Karbolsäure zu gleichen Teilen 10—15 Minuten lang.

Modifikation von Günther[102].

Günther entfärbt 10 Sekunden mit salzsaurem Alkohol, dann mit Alkohol, bis das Präparat farblos erscheint.

Modifikation von Unna[293 u. 294].

Unna verwandte statt der Jodjodkalilösung, die häufig Niederschläge verursacht, Jod in statu nascendi, das er durch Mischung einer 5-proz. Jodkalilösung mit Wasserstoffsuperoxyd erzeugt.

Modifikation von Eisenberg[63—65].

1. Behandeln des fixierten Trockenpräparates mit 1-proz. wäßriger Lösung von Viktoriablau B (Günther), 3—5 Minuten lang.
2. Wasserspülung.
3. Beizen, 1—2 Minuten mit Lugolscher Lösung.
4. Differenzieren mit Nicolleschem Acetonalkohol, bis kein Farbstoff mehr abgegeben wird.
5. Wasserspülung.
6. Nachfärben mit 10-fach verdünntem Karbolfuchsin.

Modifikation von Dreyer[57].

1. Färben 3 Minuten in Karbolgentianaviolett.
2. Beizen 1 Minute in Jodjodkalium.
3. Entfärben in Alcohol absol.
4. Gegenfärbung mit verdünntem Karbolfuchsin (1:10), 20 Sekunden lang.

Modifikation von Nicolle[209].

I. Für Ausstrichpräparate.

1. Färben mit folgender Lösung unter Erwärmen, 1—5 Minuten.
   10,0 ccm gesättigte alkoholische Gentianaviolettlösung,
   100,0 ccm 1-proz. Karbolwasser.
2. Jodjodkalium, 4—6 Sekunden.
3. Entfärben in 3 Teilen Alc. abs. und 1 Teil Aceton.
4. Nachfärben usw.

II. Für Schnitte.

1. Vorfärbung mit alkoholischer Orthscher Karminlösung (5 Teile Orthsches Karmin, 1 Teil 95-proz. Alkohol).

2. Färbung mit der vorher unter 1 beschriebenen Lösung.
3. Jodjodkalium, 4—6 Sekunden.
4. Differenzierung mit absolutem Alkohol und $^1/_3$ Volumprozent Aceton.
5. Behandlung mit 95-proz. Alkohol und Pikrinsäurezusatz bis zur Gelbgrünfärbung, 1—5 Sekunden.
6. Entwässern mit absolutem Alkohol, Aufhellen, Einschließen.

Modifikation nach Weigert-Kühne[154—156].

1. Vorfärben mit Lithionkarminlösung — Karmin 2,5 bis 5 ad 100 gesättigt. wäßr. Lösung von Lithionkarbonat — $^1/_2$ Stunde.
2. Differenzierung in Alkohol oder salzsaurem Alkohol.
3. Wasserspülung.
4. Behandlung mit Kristallviolettlösung (konzentrierte Lösung verdünnt mit Wasser, dem einige Tropfen Salzsäure zugesetzt sind, im Verhältnis 1:10) 5—15 Minuten.
5. Abspülung mit Wasser oder 0,6-proz. Kochsalzlösung.
6. Trocknen des Schnittes auf Spatel oder Objektträger mit Fließpapier.
7. Behandlung mit Jodjodkaliumlösung 1—2 Minuten.
8. Abtrocknen mit Fließpapier.
9. Entfärbung mit Anilinöl, bis es keine Farbe mehr entzieht.
10. Xylol.
11. Einschließen.

Modifikation von F. Löffler[170—173].

1. Schnitte aus dem Alkohol direkt in folgende Farblösung: 10 ccm Karbolmethylviolett. 6 B-Lösung + 1 ccm alkohol. Methylenblaulösung.
2. Wasserspülung.
3. Jodjodkaliumlösung 2 Minuten.
4. 5-proz. wäßrige Salpetersäure 1 Minute oder in 3-proz. Salzsäurealkohol 10 Sekunden.
5. Absoluter Alkohol oder 30-proz. Acetonalkohol bis vollständige Entfärbung.
6. Verdünnte Fuchsinlösung zur Gegenfärbung.
7. Entwässern in Alkohol, Xylol, Balsam.

Modifikation von Stephan[276].

1. Färben der alkoholfixierten Schnitte in Methylviolett VI B-Karbolwasserlösung (10 ccm einer konz. alkohol. Methylviolett VI B-Lösung auf 40 ccm 2-proz. Karbolwasserlösung) 10 Minuten bis 1 Stunde.
2. Färben 10 Minuten in frisch bereitetem Gemisch von 10-proz. Ferricyankali- und 5-proz. Jodkalilösung im Verhältnis 1:2.
3. Wasserspülung.
4. Maximale Entfärbung in Alcohol absolut.
5. Xylol, Kanadabalsam (eventuell Gegenfärbung mit verd. Karbolfuchsin oder Eosin).

Von 3. ab Behandeln mit Glasnadeln.

Ersatz des Gramschen Verfahrens.

Methode von Claudius[51].

Sie entspricht der Methode von Gram. Der Pararosanalinfarbstoff bildet mit der Pikrinsäure einen Niederschlag, der von gewissen Bakterienarten sehr festgehalten wird.

a) Für Ausstriche.

1. Färbung in 1-proz. wäßriger Methylviolettlösung, 1 Minute.
2. Wasserspülung, Trocknung mit Fließpapier.
3. Spülung in halbgesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung, 1 Minute.
4. Wasserspülung, Trocknung mit Fließpapier.
5. Entfärbung in Chloroform oder Nelkenöl.
6. Trocknen mit Fließpapier, Einbetten.

Es färben sich alle nach Gram färbbaren Bakterien, ferner der Bacillus des malignen Oedems und des Rauschbrands.

b) Für Schnitte (auf dem Objektträger vorzunehmen).

1. Färben wie bei a) 2 Minuten und länger.
2. Wasserspülung, Trocknen mit Fließpapier.
3. Pikrinsäure wie bei a) 3.
4. Wasserspülung, sorgfältig trocknen mit Fließpapier.
5. Differenzieren mit Nelkenöl bis der Schnitt farblos erscheint, Xylol, Kanadabalsam.

Nach Eisenberg lassen gramnegative Bakterien mit der Tuschemethode (s. o.) eine dunklere Zentralpartie von einem hellen, scharf abgegrenzten Saum erkennen, gram-positive Bakterien nicht.

Pikrokarminlösung zur Kontrastfärbung der Gewebe (zitiert nach Abel).

Nach Friedländer bereitet: Karminlösung 1,0 in Aq. dest. 50,0 + Ammoniak 1,0. Zusatz gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung so lange, bis der sich bildende Niederschlag beim Umrühren nicht mehr gelöst wird. Etwas Ammoniakzusatz löst den Niederschlag wieder. Zur Verhinderung von Mikroorganismenwachstum in der Lösung setzt man einige Tropfen Karbolsäure zu. Vor dem Gebrauch zu filtrieren. Haltbare Lösung.

Nach Weigert hergestellt: Karmin 2 + Ammoniak 4 steht 24 Stunden. Dann 200 g konzentrierte wäßrige Pikrinsäurelösung hinzufügen, nach 24 Stunden Essigsäure tropfenweise, bis Niederschlag erfolgt, hinzu, dann Ammoniak tropfenweise, bis die Lösung klar ist.

Whitney[311] arbeitet mit folgender Lösung:

Von einer 1-proz. Pyronin- und einer 1-proz. Methylgrün-Lösung werden 4 Teile der ersteren mit einem Teil der letzteren gemischt; die Färbung geschieht unter kurzem Erwärmen über der Flamme. Die Zellkerne erscheinen blaugrün, die Bakterien lebhaft rot, rote Blutkörperchen sind gar nicht gefärbt.

Spezifische Färbungsmethoden.

Methoden zum Nachweis des Actinomyces und anderer Strahlenpilze in Schnitten.

Neben dem Gramschen Verfahren sind am gebräuchlichsten:

Methode von Boström[39 u. 40].

1. Färbung in Anilinwassergentianaviolettlösung.
2. Uebertragen direkt in Weigertsche Pikrokarminlösung.
3. Wasserspülung.
4. Alkoholbehandlung, bis die Schnitte rotgelb sind.
5. Aufhellen, Einschließen.

Methode von Israel[132].

1. Färbung in konzentrierter Lösung von Orcein in essigsaurem Wasser, mehrere Stunden.
2. Wasserspülung.
3. Behandlung mit absolutem Alkohol, einige Sekunden.
4. Trocknen, Einschließen.

Methode von Weigert[303—305]

1. Färbung 1 Stunde in dunkelroter Lösung von Orseille in:

Alcohol absol.	20,0
Acid. acetic.	5,0
Aq. dest.	40,0.

2. Waschung in Alkohol.
3. Färbung in 1-proz. wäßriger Gentianaviolettlösung.
4. Entwässern in 60-proz. Alkohol, Aufhellen, Einschließen.

Methode von Ciechanowski[50].

1. Formalinhärtung, Celloidineinbettung.
2. Färben in 3—4mal verdünntem Anilinwassergentianaviolett unter Erwärmen bis Dampfbildung.
3. Abspülen in 0,6-proz. NaCl.
4. Uebertragen der Schnitte bis 1 Minute in eine wäßrige Jodjodkaliumlösung 1:2:300.
5. Abtrocknen in Fließpapier.
6. Abspülen in 70-proz. Alkohol.
7. Erwärmen bis Dampfbildung in:

Orcein	1.0
Salzsäure	1,0
Aqua dest.	100,0.

8. Differenzieren in:

Salzsäure	1,0
96-proz. Alk.	200,0
Aqua dest.	50,0.

9. Einlegen in absoluten Alkohol bis die Drusen als dunkelblau gefärbte Punkte auf rotem Hintergrund scharf hervortreten.
10. Aufhellen in Xylol, Kanadabalsam.

Methode von A. Kraus zur Färbung der Hyphomyceten im Horngewebe.

1. Bei Haaren vor der Färbung Entfetten in Aether-Alkohol.
2. Methylenazur 5—10 Minuten.
3. Wasserspülung.
4. Alkohol, Xylol, Kanadabalsam.

(Pilze hellblau, Grundgewebe mehr oder weniger entfärbt.)

Färbung von Gonokokken.

Von allgemeinen Methoden sind speziell für Gonokokken geeignet:

Methode nach PAPPENHEIM-SAATHOFF[217, 246].

Farblösung:

Methylgrün	0,15,
Pyronin	0,5,
96-proz. Alkohol	5,0,
Glyzerin	20,0,
2-proz. Karbolwasser ad	100,0 filtra.

Ausstriche: 1—2 Minuten färben, Wasserspülung.

Schnitte:

1. 2—4 Minuten färben, Wasserspülung bis grünliche Färbung des Spülwassers in blaurötliche übergeht, leicht abtrocknen.
2. Abspülen wenige Sekunden in abs. Alkohol.
3. Gehen keine rötlichen Farbwolken mehr ab, Aufhellen in Xylol, Balsam.

In Celloidinschnitten das Celloidin nicht entfernen.

Methylenblau-Eosinfärbung (siehe oben).

MAY-GRÜNWALDsche Methode (siehe oben).

GIEMSAsche Methode (siehe oben).

PICK-JAKOBSOHNsche Methode (siehe oben).

Methode von LÖFFLER:

1. Fixieren der Ausstriche in Alcohol absol. + Aether āā.
2. Färben unter Erwärmen in folgender Lösung:

Wäßrige Borax- (2,5-proz.), Methylenblau- (1-proz.) Lösung	20,0
polychrom. Methylenblau Unna (Dr. GRÜBLER)	10,0
0,05-proz. wäßrige Bromeosin extra A. G.-(Höchst) Lösung	50,0.

3. Wasserspülung.
4. Entfärben mit Alcohol absol. 177 + 10-proz. wäßriger Bromeosin B extra Höchst-Lösung 20 + Acid. acet. 3.
5. Wasserspülung (Bakterien dunkelblau, Kerne blaßblau, Zellen blaßrosa).

Methode von A. NEISSER[212]:

1. Färbung in gesätt. alkohol. Eosinlösung unter Erwärmen einige Minuten.
2. Absaugen des Eosins mit Fließpapier.
3. Aufbringen von gesätt. alkohol. Methylenblaulösung ($^1/_4$ Minute!).
4. Wasserspülung.

(Gonokokken und Zellkerne blau, Zellleiber rot.)

Methode von Pappenheim[217, 217a u. b]:

1. Färben, 1 Minute mit folgender Lösung: 1 Messerspitze Methylengrün + den 4. Teil Pyronin (Grübler) werden in 5 ccm Aqua dest. gelöst (soll blauviolette Färbung haben).
2. Wasserspülung.
   (Gonokokken rot, Kerne blau.)

Methode von Brönnum[42] 10 Sekunden mit einer 1:10000 Methylenblaulösung.

Methode von v. Wahl[300] 5—15 Sekunden mit folgender Lösung:

Konz. alkoh. Auraminlösung	2,0 ccm,
konz. alkoh. Thioninlösung	2,0 „
konz. wäßr. Methylengrünlösung	3,0 „
Spiritus (95-grädig)	1,5 „
Aqua dest.	6,0 „

Methode von Gethe[86] 5—8 Minuten mit Karbol-Methylgrün-Pyronin, darauf Wasserspülung.

Methode von Leszcynski[166]:

1. Trocknen der dünnen Ausstriche.
2. Fixieren über der Flamme.
3. Einlegen 60 Sekunden in eine Thioninlösung (Sol. saturat. aquos. Thionin 10,0, Aq. dest. 88,0, Acid. carbol. liquef. 2,0).
4. Wasserspülung.
5. Einlegen 60 Sekunden in eine Pikrinsäurelösung (Sol. saturat. aquos. acid. picrin., Sol. aquos. kalii caustic. $^1/_{1000}$ āā 50 ccm).
6. Direkt 5 Sekunden in Alcohol absolutus.
7. Wasserspülung, Trocknen; Einlegen in Kanadabalsam.

(Der Leib der Eiterkörperchen ist strohgelb, die Kerne sind rotviolett, die Epithelien etwas heller. Die Gonokokken treten als schwarze, scharf konturierte Diplokokken plastisch hervor.)

Färbung der säurefesten Bakterien.

I. In Ausstrichpräparaten.

Methode von Ehrlich[59—61].

1. Färbung in Anilinwasserfuchsinlösung (oder Anilinwassergentianaviolettlösung) unter Erwärmen, 3—5 Minuten.
2. Entfärbung in 35-proz. Salpetersäure, $^1/_4$—1 Minute.
3. Behandlung mit 60-proz. Alkohol, bis keine Farbwolken mehr aufsteigen.
4. Nachfärbung mit wäßriger Methylenblau- resp. Bismarckbraunlösung.

Methode von Ziehl-Neelsen[318].

1. Färbung mit Karbolfuchsin unter Erwärmen bis zur Dampfbildung 2 Minuten. Rezept der Karbolfuchsinlösung:

Acid. carbol. cyst.	5,0
Alkohol	10,0
Fuchsin	1,0
Aq. dest.	100,0.

2. Entfärbung in 20-proz. Salpetersäure 5 Sekunden.
3. Entfärbung in 60-proz. Alkohol, bis das Präparat farblos erscheint.
4. Nachfärbung mit wäßriger Methylenblaulösung.
5. Wasserspülung usw.

Methode von Fränkel-Gabbet[75].

1. Wie bei der vorigen Methode.
2. Entfärbung und Gegenfärbung gleichzeitig mit einer gesättigten Lösung von Methylenblau in:

Alkohol	50,
Schwefelsäure	25,
Aqua dest.	100.

Methode von Czaplewsky[52 u. 53].

Czaplewsky verwandte statt der Mineralsäure einen sauren Farbstoff, Fluorescin, um eine Entfärbung einzelner Tuberkelbacillen durch die stärker wirkende Mineralsäure zu vermeiden.
1. Färbung mit erwärmtem Karbolfuchsin.
2. Ohne Wasserspülung einige Sekunden eintauchen in eine Lösung von

Fluorescin (Grübler)	1,0	2 Tage lang stehen lassen,
Alkohol	100	vom Bodensatz abgießen,

mit Methylenblau 5,0, einen Tag stehen lassen, vom Bodensatz abgießen.
3. Eintauchen 10 bis 12mal in eine Lösung von Methylenblau 5,0, Alkohol 100, Wasserspülung.

Methode von Weichselbaum[301].

1. Färbung in Karbolfuchsin unter Erwärmen (2—3 Minuten).
2. Wasserspülung.
3. Nachfärbung mit alkoholischer Methylenblaulösung.
4. Wasserspülung usw.

Weitere Modifikationen bei der Färbung der säurefesten Bakterien.

Müller[190] ersetzte, da bei der Säurebehandlung der Tuberkelbacillen ein Entfärbungsverlust eintritt, die Säure durch Kaliumperkarbonat. Viertelstündige Einwirkung. Statt der Kaliumperkarbonatlösung verwandte er auch alkalische Wasserstoffsuperoxydlösung. Einwirkung einige Minuten.

Rondelli und Buskalioni empfehlen zur Entfärbung der Tuberkelbacillen Eau de Javelle. Dauer der Entfärbung 2—3 Minuten.

Dorset[56] gelang eine spezifische Färbung des Tuberkelbacillus mit Sudan 3, einem Fettfarbstoff.

Eisenberg[63—65] verstärkt die Gram- bzw. Fuchsinfärbung durch Behandeln mit erwärmter Farblösung und Nachbehandeln mit erwärmter Beize. (S. hier weitere Methoden der T.B.-Färbung.)

C. Spengler und v. Betegh[28—30] geben verschiedene Methoden zur T.B.-Färbung an, mit deren Hilfe die Sporennatur der in den Tuberkelbacillen vorhandenen Körnchen bewiesen und eine Differen-

tialdiagnose zwischen Perlsuchtbacillen und Tuberkelbacillen ermöglicht werden sollte.

Kronberger[152] will durch Behandeln mit verdünnter Jodtinktur Hüllen und Sporen der Tuberkelbacillen gleichzeitig darstellen. Durch die Methode sollen Smegmabacillen sich nicht färben lassen.

Assmann[7u.8] glaubt durch eine Kombination der Ziehlschen Färbung mit der Jennerschen intra- und extracellulär gelegene Tuberkelbacillen erkennen zu können.

Ocawa[213] färbt anstatt mit Karbolfuchsin Tuberkel- und Leprabacillen mit Mischungen von Fuchsin und Kreosot-, Kampfer-, Menthol- und Terpentinwasser. Besonders gut färbt Kreosotfuchsin.

II. In Schnitten.

Die Methode zum Nachweis von Tuberkelbacillen in Schnitten entspricht im allgemeinen ganz der für Deckgläschen gebräuchlichen, natürlich unter Berücksichtigung der für Schnittpräparate im allgemeinen gültigen Prinzipien. Dauer der Fuchsinfärbung mindestens $^1/_2$ Stunde.

Methode der Tuberkelbacillenfärbung im Schnitt von Herman-Caan[115—117].

1. Den in 10-proz. Formalinlösung mindestens 3—4 Stunden gehärteten Gefrierschnitt auf einen mit koagulierter Eiweißglyzerinlösung versehenem Objektträger bringen.
2. Ueber der Flamme vorsichtig trocknen.
3. Mit sorgfältig filtriertem salzsauren Karmin (Mayers Karminlösung) 10 Minuten verfärben.
4. Differenzieren mit 1-proz. Salzsäurealkohol (1 ccm reiner Salzsäure auf 100 ccm 70-proz. Alk.) bis die Kerne deutlich sichtbar werden.
5. Wasserspülung.
6. Färbung mit gründlich gemischter und filtrierter Ammoniumkarbonat-Kristallviolettlösung (3 Teile einer 1-proz. Ammoniumkarbonatlösung in dest. Wasser + 1 Teil einer 3-proz. Kristallviolettlösung in 96-proz. Alkohol).
7. Entfärben mit 10-proz. Salpetersäure einige Sekunden, dann mittels 96-proz. Alkohol, bis der ursprüngliche Karminton wiederkehrt.
8. Trocknen. Kanadabalsam.

(Die Methode eignet sich auch für Paraffinschnitte — das Paraffin muß natürlich entfernt werden — und für Ausstrichpräparate.)

Färbung der Tuberkelbacillen von Gasis[80—82].

1. 4—5 ccm folgender frisch bereiteter Eosinlösung:

Eosin	1	g
Alkohol	5	ccm
Wasser	5	„

werden mit einem linsengroßen Stück kristallisierten Quecksilberchlorids gekocht, bis die Farblösung in Schwebefällung versetzt ist.

2. Uebergießen des Präparates, erwärmen bis Dämpfe aufsteigen, 1 Minute stehen lassen, ev. die verdunstete Farblösung erneuern.

3. Beträufeln mit folgender Lösung, bis die rote Farbe durch eine tiefgrüne ersetzt ist:

1 g Natriumhydroxyd,
0,5 Jodkali in 100 ccm 50-proz. Alkohol.

4. Spülen mit 90-proz. Alkohol.
5. Wasserspülung (Aqua dest.).
6. Nachfärben mit einer Lösung von 0,1 g Methylenblau in 80,0 Aqua dest., dazu 20,0 Alkohol und 1,0 Salzsäure.
7. Wasserspülung. Trocknen.

Färbung des nicht nach Ziehl färbbaren Tuberkulosevirus.

Methode von Much (Gram II)[191—193].

1. Konzentrierte alkohl. Lösung von Methylviolett BN 10 ccm in 100 ccm 2-proz. Karbolsäurelösung: Färben 24—48 Stunden.
2. Jodjodkalilösung 12 Min.
3. 5-proz. Salpetersäure 1 Min.
4. 3-proz. Salzsäure 10 Sek.
5. Aceton-Alkohol āā bis kein Farbstoff mehr abfließt.
6. Gegenfärbung mit stark verdünntem Fuchsin oder 1-proz. Safraninlösung 5—10 Sekunden oder Bismarckbraun 1 Minute.
7. Wasserspülung. Trocknen (eignet sich auch zur Darstellung von Leprabacillen).

Methode nach Hatano[109].

1. Erwärmung bis zur Dampfbildung mit Karbolfuchsin, 5 Minuten.
2. Wasserspülung.
3. 10—30 Sekunden in 25-proz. Schwefelsäure.
4. Einlegen in 75-proz. Alkohol bis zum Verschwinden der Farbe.
5. Nachfärbung mit Methylenblaulösung (2 Minuten).
6. Abspülen in Wasser.
7. Auftropfen von filtriertem Anilinwassergentianaviolett.
8. Erwärmung bis zur Dampfbildung.
9. 3—5 Minuten stehen lassen, Flüssigkeit abschütteln.
10. Jodjodkaliumlösung (3—10 Min. lang).
11. Entfärbung mit abs. Alkohol.
12. Toluol, Kanadbalsam.

Eine gleichzeitige Färbung von Ziehl-negativen und Ziehl-positiven Formen wurde auch durch die folgenden Modifikationen erreicht:

Färbung mit einer Mischung von 1 Teil der von Much angegebenen Methylenviolettlösung mit 3 Teilen Karbolfuchsin (Weiss[306—308]) oder mit 4 Teilen Karbolfuchsin (Aronson[6]).

Differential-diagnostische Färbung der Leprabacillen.

Methode von Baumgarten[13].

1. Färbung in sehr verdünnter alkoholischer Fuchsinlösung 5 Minuten.
2. Entfärbung 20 Sekunden in einer Mischung von Alkohol 10 Teile, Salpetersäure 1 Teil.
3. Wasserspülung.

4. Nachfärbung mit Methylenblau. Der Tuberkelbacillus ist schwerer färbbar als der Lepraerreger und bleibt bei dieser Methode noch ungefärbt.

Methode nach Yamamoto[315].

1. Das lufttrockene Präparat (Sputum muß mit Hühnereiweiß auf den Objektträger gebracht werden) in der Flamme fixieren.

2. 10 Minuten in 5-proz. Silbernitratlösung bei 55—60 Grad erwärmen.

3. 5 Minuten in folgender Lösung reduzieren:

Acid. pyrogallic. 2,0,
Acid. tannic. 1,0,
Aqua dest. ad. 100,0.

4. Entfernung des Niederschlages durch mit Wasser erweichtes Fließpapier.

5. Trocknen, Kanadabalsam.

(Leprabacillen farblos, Tuberkelbacillen schwarz.)

Eine Doppelfärbung von lebenden und abgestorbenen Bacillen im Lepragewebe erreicht Unna[293–294] auf folgende Weise:

1. Vorbehandeln des frischen Gewebes mit einer 1-promill. Salpeter- oder Schwefelsäure.

2. Färbung der lebenden Bacillen mit Viktoriablau, der abgestorbenen Bacillen mit Safranin.

Fontes empfiehlt zur Unterscheidung der echten von anderen säurefesten Bacillen folgendes Verfahren:

1. Färben der Präparate mit Ziehls Karbolfuchsin.

2. Wasserspülung.

3. Färben mit Karbolkristallviolett, 2 Minuten.

4. Behandlung mit Lugol, bis sich kein Metallspiegel mehr bildet; Behandeln mit Acetonalkohol (Aceton und Alkohol in gleichen Teilen).

5. Waschen in Leitungswasser.

6. Färben mit Methylenblaulösung.

(Die Tuberkelbacillen erscheinen rot gefärbt und enthalten im Innern stark violett gefärbte, durch Zwischenräume getrennte Granulationen. Die Pseudotuberkelbacillen erscheinen angeblich violett gefärbt und ohne roten Saum mit dichteren Granulationen.)

Färbung von Spirochäten, im besonderen der Spirochaeta pallida.

Methode von Schaudinn und Hofmann[251].

1. Fixieren in Alcohol abs. 15—20 Minuten oder in der Flamme.

2. Färben nach Giemsa 1904 (siehe oben) 15—60 Minuten ohne Erwärmen.

3. Wasserspülen.

Schnellfärbung.

Mit „Giemsas verdünnter (siehe oben) neuer Farblösung“ übergießen, $^1/_4$ Minute erhitzen bis zu leichter Dampfbildung, abgießen, dies 4-mal wiederholen.

Wasserspülung.

(Spirochäten intensiv dunkelrot, Zellen blau, Kerne rot, Erythrocyten rosa.)

Methode nach Löffler[170—175].

1. Fixieren mit Alcohol absol. + Aether ãã.
2. Färben mit 3 Tropfen 0,5-proz. Natr. arsenicosum-Lösung in Aq. dest. + 1 Tr. 0,5-proz. wäßr. Lösung von „Malachitgrün krist. chem. rein“ (Höchst), erwärmen bis zur Dampfbildung 1 Minute.
3. Wasserspülung.
4. Färbung mit auf Siedehitze gebrachter Lösung von 5 ccm einer Mischung von Glycerin puriss. 0,5 mit Aqua dest. 100,0 + 5 –10 Tropfen Giemsa-Romanowsky-Lösung, 1—5 Minuten.
5. Wasserspülung.

Methode nach Reitmann[231].

1. Das dünn ausgestrichene, lufttrockene Präparat 10 Minuten in reichlicher Menge absoluten Alkohols fixieren.
2. Durch Aq. dest. auf 5 Minuten in 2-proz. Phosphorwolframsäurelösung überführen.
3. Diese Beize mit Aq. dest. und 70-proz. Alkohol gründlich abspülen.
4. Das Präparat wieder in destilliertes Wasser bringen und nach Abtrocknen der nichtbeschickten Fläche mit unverdünnter Karbolfuchsinlösung unter Erwärmen über der Flamme bis zur intensiven Dampfbildung färben.
5. Wasserspülung.
6. Kurzes Eintauchen in 70-proz. Alkohol und nochmals Wasserspülung, bis keine deutlichen Farbwolken mehr abgehen.
7. Trocknen.

(Zellkerne dunkel, Protoplasma licht, Kerne ganz hell, Spirochäten rot.)

Methode von Oppenheim und Sachs[215].

1. Färben der lufttrockenen unfixierten Präparate mit folgender Farblösung unter leichtem Erwärmen:

   5-proz. wäßrige Karbolsäurelösung 100,0 ccm
   konz. alkohl. Gentianaviolettlösung 10,0 ccm

2. Wasserspülung.
3. Trocknen, Kanadabalsam.

Methode nach Simonelli & Bandi[266].

Herstellung der Farblösung: In je 1 l Aq. dest. wird gesondert 1,0 g Eosin (nach Grübler) und in 1 g Methylenblau gelöst, die Lösungen werden gemischt, 2—7 Tage in Ruhe belassen, filtriert; der auf dem Filter zurückgebliebene Niederschlag wird mit destilliertem Wasser so lange ausgespült, daß die filtrierende Flüssigkeit klar wird; dann Rückstand trocknen lassen, hiervon eine gesättigte Lösung in reinem Methylalkohol herstellen.

Färbung:

1. Das lufttrockene Präparat mit der Lösung 4—10 Sekunden übergießen.
2. Waschen mit destilliertem Wasser.
3. Balsam.

Die Autoren benützen auch die Ziehlsche Lösung und die sonst in der bakteriologischen Technik gebräuchlichen Antilinfarben, erhitzt.

Methode nach Schereschewsky[253–255].

a) 1. Fixieren der feuchten Präparate in 1-proz. Osmiumsäuredämpfen.

2. Lufttrocken werden lassen.

3. Färben wie folgt: 10 ccm einer 0,5-proz. Glyzerinlösung + 10 Tropfen Giemsalösung werden bis zum Sieden erhitzt und das Präparat mit der Lösung übergossen, 2 Minuten einwirken lassen, darauf abgießen.

4. Die Färbung 2—3mal wiederholen.

b) 1. Fixieren.

2. In eine Petrischale mit Giemsalösung (1 Teil Giemsalösung aut 8—10 Teile Aq. dest) legen, die Schale auf ein dampfendes Wasserbad, zugedeckt 10—15 Minuten stehen lassen.

3. Gegen Ende der Färbung neue Giemsalösung zugeben.

Schnellfärbemethode von Proca & Vasilescu[230].

1. Färben 10 Minuten in folgender Lösung:

Reine Karbolsäure	50,0
Tannin	40,0
Aqua dest.	100,0
basisches Fuchsin	2,5
Alcoh. abs.	100,0

2. Wasserspülung, Trocknen.

3. Färben 1—5 Minuten in folgender Lösung:

Konz. alkoh. Gentianaviolettlösung	10,0	ccm
Karbolsäure	5,0	„
Aqua dest.	100,0	„

4. Wasserspülung, Trocknen, Einbetten.

Methode von Davidsohn[54].

1. Färben des fixierten Ausstrichpräparates, $^1/_2$—40 Stunden mit folgender Lösung: 1 Messerspitze Kresylviolett (R extra der Mühlheimer Farbenfabrik) wird in 100,0 Aqua dest. gelöst. (Es soll ein Teil des Farbstoffes ungelöst bleiben), filtrieren.

2. Wasserspülung.

Methode von Goldhorn[98].

1. Färben der nicht filtrierten Ausstrichpräparate einige Sekunden mit nachstehender Lösung:

Methylenblaulösung	2,0
Lithiumkarbonat	2,0
Aqua dest.	200,0

Erhitzen der Mischung; nach dem Erkalten Filtrieren und die Hälfte der Lösung mit 5-proz. Essigsäure bis deutlich saure Reaktion eingetreten, versetzen. Mischen beider Hälften und Zusetzen von $^1/_2$-proz. Eosinlösung bis die filtrierte Farblösung blaßblau und leicht fluoreszierend erscheint, Abfiltrieren des Niederschlages, Trocknen und zu ca. 1 Proz. in Methylalkohol lösen.

2. Wasserspülung.

Methode von Marino.

1. Färben mit folgender Lösung, 10 Minuten:

Azurblau	0,04
Methylalkohol	20,0

2. Ohne Wasserspülung nachfärben in wäßriger Eosinlösung (1:20000), 1—2 Minuten.

Methode von Nicolas, Favre & André[208].

1. Färben mit folgender Farblösung, 18—24 Stunden:

Azur-II-Lösung (1:1000)	5,0
Eosinlösung (1:1000)	10,0
Aqua dest.	40,0

2. Wasserspülung.
3. Einlegen 1—2 Minuten in 5-proz. Tanninlösung.
4. Wasserspülung, Trocknen.

Methode von Herxheimer[118].

1. Fixieren in Alkohol.
2. Färben 15 Minuten lang in Lösung von:

Gentianaviolett	10,0
100^0 Aqua dest.	100,0

(Nach Erkalten filtrieren.)

4. Wasserspülung.
5. Trocknen, Kanadabalsam.

Methode von Dudgeon[58].

1. Färben mit 1-proz. Lösung von Leishmanpulver in Alkohol, 30 Minuten (Fixieren überflüssig).
2. Verdünnen der aufgetropften Farbstofflösung mit Aqua dest., Weiterfärben.
3. Wasserspülung.
4. Trocknen, Kanadabalsam.

Methode von M. Stern[278].

1. Stehenlassen des lufttrockenen Ausstriches in einer 10-proz. Argent.-nitric.-Lösung bei diffusem Tageslicht — das Gefäß muß farblos sein — einige Stunden.
2. Nachdem das Präparat einen bräunlichen Ton und metallischen Glanz angenommen, Wasserspülung. (Spirochäten schwarz auf braunem bez. farblosem Grunde.)

Methode von Berger[16–18].

1. Einlegen 5—10 Minuten in Alc. absol.
2. Trocknen.
3. Auftropfen von 5 Tropfen Löfflermethylenblau.
4. Nach $^1/_2$ Minute Hinzufügen von 3 Tropfen Azur-II-Lösung.
5. Nach $^1/_2$ Minute Zusetzen von 6 Tropfen Giemsalösung.
6. Nach 2 Minuten Wasserspülung.
7. Trocknen mit Fließpapier, Kanadabalsam.

oder nach dem Fixieren und Trocknen:

3. Vorbehandeln mit einigen Tropfen Azur-II-Lösung (nach Giemsa) 1 Minute.
4. Wasserspülung.
5. Trocknen.
6. Kurzes Durchziehen durch die Flamme.
7. 3—5 Minuten einige Tropfen folgender Dahlialösung einwirken lassen:

4 ccm konz. alkoh. Dahlialösung,
20 ccm Aqua dest.

8. Wasserspülung.
9. Trocknen.

Methode von Kalb[137].

1. Färben mit folgender Lösung unter 1—2maligem Erhitzen bis zum Aufdampfen.

Eosin B A	0,5
Alkohol (70-proz.)	50,0
Triacid	30,0.

(Die Lösung ist vor Gebrauch zu schütteln.)

2. Uebergießen mit Wasser.
3. Uebergießen mit Essigsäure (1 :10) 2—3mal.
4. Eventuelle Nachbehandlung mit 20-proz. wäßriger Tanninlösung. (Bakt. und Spirochäten erscheinen ungefärbt.)

Methode von E. Hoffmann & Halle[125].

1. Gut gereinigte Objektträger werden 2 Minuten Osmiumdämpfen ausgesetzt (5 ccm einer 1-proz. Osmiumsäurelösung + 10 Tropfen Eisessig).
2. Ausstreichen auf der so behandelten Seite des Objektträgers und in noch feuchtem Zustand 1—2 Minuten in Osmiumdämpfen weiter fixieren.
3. Nach völligem Lufttrockenwerden 1 Minute färben in dünner, schwach hellroter Lösung von Kaliumpermanganat.
4. Wasserspülung, Trocknen mit Fließpapier.
5. Färbung mit Eosin-Azur nach Giemsa.

Kraus behandelt die fertigen Präparate zur Beseitigung der Niederschläge noch mit einer 30-proz. wäßrigen Tanninlösung.

Methode von Forest[74].

1. Fixieren der feuchten Ausstriche in Osmium- oder Formalindämpfen nach Weidenreich.
2. Färben mit Giemsalösung (10—15 Tropfen auf 10 ccm dest. Wassers), 12—16 Stunden lang.
3. Während der letzten halben Stunde die Farbflüssigkeit bis zum Dampfen erwärmen, Abspülung in fließendem Wasser, 2 Minuten lang.

Methode von Lenartowicz und Potrzobowski[161].

1. Die gereinigten Objektträger werden 5 Sekunden über eine $^1/_2$—2-proz. Osmiumsäurelösung gehalten.
2. Ausstreichen auf der so vorbehandelten Fläche.

3. Wieder fixieren, 10—20 Sekunden über Osmiumsäure.
4. Färben mit ZIEHLscher Lösung, 1/4—1 Minute.
5. Wasserspülung.
(Serum rosa, Pallida als Negativ.)
6. Ev. Kontrastfärbung mit konz. alkohol. Methylenblau oder 10-proz. Karbolmethylenblau (es färben sich nur andere Spirochäten).

PLÖGER[226] taucht die bestrichenen und trockenen Objektträger für eine Minute in eine Gentianaviolettlösung (10-proz. konzentrierte alkoholische Gentianaviolettlösung in 2 1/4-proz. Karbollösung). Dann spült er gut mit Wasser ab.

ZABOLOTNY[247] beizt nach Fixierung des Präparates mit 5-proz. Karbolsäurelösung und färbt sodann 1/4 Stunde lang mit einem Gemisch von 0,1 Proz. Azur und 0,2 Proz. Eosin unter Erwärmen.

BORREL & BURNET[38] behandeln die Präparate mit LÖFFLERscher Beize und färben mit ZIEHLscher Lösung nach.

WEITLANER[62] färbte mit gewöhnlichem LÖFFLERschen Methylenblau.

H. EHRLICH & LENARTOWICZ empfehlen 1—5 Proz. Karbolwasserzusatz zu den Farblösungen.

Färben von Feucht- und Schnittpräparaten.

Methode der Silberimprägnierung in Schnitten nach LEVADITI und HOFFMANN.

1. Höchstens 2 mm dicke Organscheiben 24 Std. in Formalin 1 + Aq. 9 fixieren.
2. 96-proz. Alkohol ca. 15 Std.
3. Einlegen in Wasser bis Scheiben sinken. Wasser mehrmals wechseln.
4. Einhängen der Scheiben an Zwirnsfäden in folgende frische Mischung:

1,5-proz. $AgNO_3$-Lösung	90,0
reinstes Pyridin	10,0

in dunkler Flasche mit Glasstopfen (auch bis zu 6 Tagen in dieser Lösung lassen!).
5. Uebertragen (nach Abspülen in 10-proz. Pyridinlösung) in frische Mischung: 90 ccm frisch hergestellter 4-proz. wäßr. Pyrogallollösung, 10 ccm Aceton; davon 85 ccm + 15 ccm Pyridin puriss. In dunkler Flasche mit Glasstopfen. 15 Stunden (auch bis zu zwei Tagen). Am besten vor Einlegen in Flasche Scheibe in Schälchen mit Lösung im Dunkeln abspülen.
6. Wasserspülung, Einlegen in verdünntem, dann absol. Alkohol, Xylol, Einbetten. (Spirochäten schwarz infolge Versilberung.)

Weitere Silberimprägnierungsmethoden.

VERSÉ zog das Silber aus den nach LEVADITI gefärbten Präparaten wieder heraus, um sich an derselben Stelle im Schnitt durch andere Farbreaktionen über die Gewebsveränderungen genauer orientieren zu können:

1. Einlegen der Schnitte in Jodjodkaliumlösung.
(An Stelle der Jodjodkaliumlösung kann auch eine 10-proz. Ferrocyankaliumlösung verwendet werden.)

2. Differenzieren in einer 20—25-proz. Natriumthiosulfatlösung.

Knochen müssen vor der Silberimprägnation mit salpetersaurem Alkohol entkalkt werden.

Dohi bediente sich zum Entsilbern folgender Methoden:

I. 1. Paraffinschnitte der Silberpräparate in Xylol, 10—20 Minuten.

2. Einige Minuten in absoluten Alkohol.

3. Einige Minuten in Wasser.

4. 30 Sekunden bis 1 Minute in Lugolsche Lösung (1 g Jod, 2 g Jodkali in 300 Aqua dest.).

5. 1—3 Minuten in Aetzammonlösung (1—5-proz.).

6. Auswaschen in Wasser.

7. Eventuell Kernfärbung anschließen.

Ferner:

II. 1.—3. wie oben.

4. 30 Sekunden bis 1 Minute in Jodtinktur oder 2—10-fach mit Wasser verdünnte Jodtinktur.

5. 1—3 Minuten in 5—20-proz. Natriumsulfitlösung.

6. Auswaschen in Alkohol, dann in Wasser.

III. 1.—3. wie oben.

4. Uebertragen auf $^1/_2$—1 Minute in 1—5-proz. Kaliumcyanidlösung.

5. Auswaschen in Wasser.

Methode von Barannikoff[12].

1. Fixieren in 5—10-proz. Formalin, oder Zenkersche Flüssigkeit oder Kultschitzkysche Flüssigkeit oder Schaudinns Lösung u. a.

2. Auswaschen (eventuell mit Jodkali und Wasserstoffsuperoxyd).

3. Einlegen in Alkohol steigender Konzentration.

4. Aufbewahrung in 80-proz. Alkohol.

5. Einlegen von 2—5 mm dicken Stückchen in Alkoholäther, weiter in 80—50—30-proz. Alkohol, dann in 1—1,25-proz. Lösung von Argentum nitricum (etwa das 12—15-fache Volumen des Materials). Bei 42° C bleiben die Stücke 48—120 Stunden in der Lösung.

6. Abkühlen lassen.

7. 1 Stunde in zehnmal gewechseltem Wasser spülen, dann bei Zimmertemperatur 15—24 Stunden, je nach Konsistenz des Materials in 3—4-proz. Pyrogallussäure oder 10—75-proz. Agfa-Rodinal einlegen.

8. 1 Stunde in strömendes Wasser, in Alkohol steigender Konzentration, Alkoholäther, Aether, Celloidin. Mikrotomschnitte (15—30 μ) gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin, Methylenblau-Eosin.

Färbung der Spirochaete pallida im Schnittpräparat nach Giemsa-Schmorl.

1. Fixieren in 4-proz. Formalin.
2. Anfertigen dünner Gefrierschnitte.
3. Auffangen in Aq. dest.
4. Färben in Giemsalösung 1 Stunde.

5. Uebertragen in frische Giemsalösung, 12—24 Stunden.
6. Kurz abspülen in dest. Wasser. (Einbringen kurze Zeit in konzentrierte Kalialaunlösung, wenn in Glyzeringelatine konserviert werden soll.)
7. Abspülen in Aq. dest.
8. Kanadabalsam oder Glyzeringelatine.

Herxheimer und Hübner[119] färben mit Nielblau, Gottberg[100] verwendet die Heidenhainsche Eisenhämatoxylinfärbung und das Hansenschen Eisenhämatoxylingemisch.

Simmonds[267] bedient sich als Unterfärbung in Gewebsschnitten einer wäßrigen Safraninlösung mit kurzer Pikrineinwirkung:
1. 5 Minuten Safranin.
2. 1 Minute Alkohol.
3. 2 Sekunden wäßriges Pikrin.
4. Alkohol bis die rote Farbe fast verschwunden.
5. Bergamotöl, Balsam. (Kerne rot, Protoplasma gelb, Spirochäten schwarz.)

Nachweis der Spirochäten mit der Tuschemethode

(Siehe oben.)

Nachweis der Spirochäten durch vitale Färbung.

(Siehe unten.)

Färbung zum Nachweis der Negrischen Körperchen.

Methode von Mann.

1. Fixieren möglichst dünner Gewebsschnitte in Zenkerscher Flüssigkeit.
2. Wasserspülung.
3. Alkohol, Paraffineinbettung.
4. Färben der Schnitte in folgender Lösung, 12—24 Stunden:
   1-proz. wäßrige Methylenblaulösung 35 ccm
   1-proz. wäßrige Eosinlösung 35 ccm
   Aqua dest. 100 ccm
5. Wasserspülung, Abspülen mit Alcohol absol.
6. Einlegen der Schnitte in folgende Lösung, bis Rötung derselben eintritt (ca. 10 Minuten):
   Alcohol absol. 30 ccm.
   1-proz. Lösung von Natronlauge in Alcohol absol. 5 g.
7. Abspülen in Alcohol absol.
8. Einlegen 1—2 Minuten in Wasser.
9. Einlegen 1—2 Minuten in schwach essigsaures Wasser.
10. Alcohol absol.
11. Xylol, Kanadabalsam.

Methode von Bohne[36].

1. Anfertigen von $^1/_2$—$^3/_4$ mm dicken Scheiben aus der Mitte des Ammonshornes und Einlegen in reines Aceton bei 37°, 30—45 Minuten.
2. Uebertragen in flüssig gemachtes Paraffin von 55° und 60 bis 75 Minuten bei 60° darin liegen lassen.

3. In üblicher Weise zu Schnitten verarbeiten.
4. Nach Entfernung des Paraffins $^1/_2$—4 Minuten färben mit der Mannschen Farblösung.
5. Wasserspülung.
6. Abspülen in Alcohol absol.
7. Einlegen 15—20 Sekunden in folgende Lösung:
   Alcohol absol. 30 ccm.
   1-proz. Lösung von Natronlauge in absol. Alkohol, 5 Tropfen.
8. Abspülen in Alcohol absol.
9. Uebertragen der Schnitte für 1 Minute in Wasser.
10. Nach 1—2 Minuten in mit Essigsäure leicht angesäuertes Wasser.
11. Entwässern.
12. Einbetten.

Methode von Lentz[162].

1. 2—3 mm dicke Querschnitte vom Ammonshorn in Henke-Zeller (siehe oben). Schnitte auf Objektträger antrocknen, 1 Minute in Alcohol absol. einlegen.
2. Färben mit Eosin extra B Höchst 0,5, 60-proz. Alkohol 100,0.
3. Wasserspülen.
4. Färben 1 Minute in folgender Lösung:

Gesättigte alk. Lösung von Methylenblau B.-Patent Höchst	30,0
0,01-proz. Kalilauge	100,0

5. Wasserspülung, Trocknen mit Fließpapier.
6. Differenzieren in alkal. Alkohol (Alcohol absol. 30,0 + 5 Tropfen 1-proz. Lösung von Natr. caust. in Alcohol absol.) bis zu blaßrosa Färbung.
7. Differenzieren in Alkohol absol. 30,0 + 1 Tropfen 50-proz. Essigsäure, bis Ganglienzellenzüge nur noch als schwachblaue Linien erscheinen.
8. Spülung in Alcohol. absol., Xylol usw.

(Negrische Körperchen karmoisinrot, ihre Innenkörperchen blau, Ganglienzellen nebst Kernen hellblau, ihre Kernkörperchen schwarzblau, Erythrocyten zinnoberrot.)

Oder:

1. Zerquetschen von Ganglienzellen (aus frischem Ammonshornquerschnitt) zwischen zwei Objektträgern.
2. Fixieren der noch feuchten Ausstriche einige Minuten in Methylalkohol.
3. Abspülen in Alcohol absol.
4. Färben wie oben angegeben.

Methode von Neri[205].

1. Behandeln der Schnitte (Herstellung nach Henke und Zeller) oder Ausstriche (Fixierung in absol. Alkohol) 10 Minuten mit folgender Lösung:

Eosin B (Grübler)	1,0 g
Jod	0,1 g
Jodkali	2,2 g
Destilliertes Wasser	100 ccm

2. Waschen in destilliertem Wasser.
3. Färben 5 Minuten mit 0,1-proz. wäßriger Methylenblaulösung.
4. Mit destilliertem Wasser waschen.
5. Differenzieren in 95-proz. Alkohol; Entwässern, Aufhellen, Einbetten.

Methode nach van Gieson[96].

1. Ein etwa $^1/_2$-erbsengroßes Stück grauer Nervensubstanz wird auf Objektträger gebracht und mit Deckglas zerquetscht, das Deckgläschen wird dann langsam längs über den Objektträger gestrichen.
2. Lufttrocken werden lassen oder für einige Sekunden in Methylalkohol fixieren.
3. Färben unter Erwärmen bis zur Dampfbildung mit folgender Farblösung 1—2 Minuten:

Gesättigte alkohol. Lösung von Rosanilinviolett	2 Tropfen
Gesättigte wäßrige Lösung von Methylenblau	1 Tropfen
Aq. dest.	10 Tropfen

4. Wasserspülung, Trocknen.

(Negrische Körperchen intensiv rot, Chromatinkörnchen blau.)

Maresch stellt die feinere Struktur der Negrischen Körperchen mit der Bielschowskyschen Silberimprägnierungsmethode fest.

Die vitale Färbung.

Eine Methode, die in gewissem Sinne die Mitte einnimmt zwischen der Betrachtung der Bakterien im hängenden Tropfen und dem fixierten Präparat, ist die Methode der vitalen Färbung. Da die verschiedenen Elemente des Bakterienleibes sich verschieden schnell und in verschiedenem Intensitätsgrad tingieren, so treten Details der Bakterienstruktur deutlich zutage. Täuschungen durch Kunstprodukte sind bei dieser schonenden Methode zudem weit weniger zu befürchten als bei dem gewöhnlichen Färbeverfahren mit der voraufgehenden eingreifenden Fixation.

Die Methode dürfte daher berufen sein, die in vielen Punkten noch dunklen Strukturverhältnisse des Bakterienkörpers zu klären. Man kann auf diese Weise die Bakterien lebend färben, doch ist es in vielen Fällen zweckmäßiger, sie vorher mit Formalindämpfen abzutöten.

Nakanishi[198] führt sie in folgender Weise aus: Er bestreicht gut gereinigte Objektträger mit einer in der Wärme gesättigten, wäßrigen Methylenblaulösung (BB Höchst) und wischt sie wieder ab, bis das Glas eine himmelblaue Farbe angenommen hat oder er übergießt den Objektträger mit siedend heißer Methylenblaulösung und wischt ihn nach dem Trocknen mit einem Tuch ab, bis der gewünschte Farbenton erreicht ist. Er bringt dann Tröpfchen von einer Bakterienemulsion auf Deckgläser und legt sie auf den gefärbten Objektträger. Alle Bakterien nehmen nach dieser Methode die Farbe sehr gut an, sogar säurefeste.

Ernst[69 u. 70] bringt eine Spur des Bakterienmaterials mit einem Tröpfchen Wasser auf ein Deckglas und legt darauf ein dünnes Holundermarkblättchen, an dessen Rand ein Körnchen des Farbstoffes (Methylenblau oder Neutralrot) plaziert wird. Das Deckglas wird umgekehrt auf einen hohl geschliffenen Objektträger nach Art eines hängenden Tropfens aufgelegt. Soll die Wirkung beider Farbstoffe

gleichzeitig untersucht werden, so werden Farbpartikelchen an entgegengesetzten Enden des Holundermarkblättchens lokalisiert.

Kral[148] hat zur Differenzierung des Zellinhaltes die Ernstsche Vitalfärbung mit Neutralrot und die Glykogenreaktion mittels Lugolscher Lösung angewendet: Bringt man Bakterien in Wasser auf das Deckglas und fügt ein kleines Tröpfchen Jodjodkaliumlösung zu, so weisen sie in ihren einzelnen Zellbestandteilen je nach der Beschaffenheit derselben die gelbe Eiweiß- eventuell auch die braunrote Glykogen- und die blaue Granulosereaktion auf. Neben Neutralrot gebraucht er zur Vitalfärbung auch Methylenblau, Safranin und Thionin.

Amato[3] empfiehlt zum Färben der Bakterien das Brillantkresylblau und verfährt in folgender Weise: Auf einem Objektträger breitet man eine dünne Schicht einer alkoholischen Lösung des genannten Farbstoffs aus, läßt den Alkohol abdunsten und bringt dann auf dieselbe Stelle einen Tropfen aus der Bouillonkultur oder einen Tropfen steriler Bouillon, in den man das zur Untersuchung bestimmte Bakterienmaterial einträgt. Pappenheim[117a u. b] empfiehlt Toluidinblau in alkoholischer Lösung.

Färbung der Gonokokken im lebenden Zustand erreichte Uhma[292] auf die Weise, daß er auf dem Objektträger $^1/_2$ bis 1-proz. alkoholische Lösung von Farbstoffen auftrocknen ließ und ein mit einem Eitertropfen beschicktes Deckgläschen auflegte. Plato[223] verfuhr so, daß er einen Tropfen des zu untersuchenden Eiters mit einer Oese einer Neutralrotlösung (1 ccm einer kalten, gesättigten, wäßrigen Neutralrotlösung auf 100 physiologischer Kochsalzlösung) mischte. Untersuchung im hängenden Tropfen. Die Gonokokken färben sich leuchtend rot und treten deutlich in den wenig oder gar nicht gefärbten Zellen hervor.

Methode von Ruzicka[245].

1. 0,5-proz. Lösungen von Neutralrot und Methylenblau (med. Höchst) in Aq. dest. zu gleichen Teilen mischen.
2. Hiervon auf gut gereinigte Objektträger auftropfen.
3. Bei 35 Grad im Thermostaten verdampfen lassen.
4. Auf die zurückbleibende gleichmäßige Farbschicht die zu untersuchenden Objekte in ihrem normalen Medium bringen und sie mit Deckglas bedecken. (Lebende Substanz rot, tote blau.)

Vay[296] verwendet zur Darstellung feinerer Strukturverhältnisse der Bakterien farbehaltige Nährböden (Dahlia, Pfahlblau). — In den Bakterien treten nach gewisser Zeit korpuskuläre Elemente auf, die eine besondere Neigung zu den Farbstoffen haben, und diese in sich aufnehmen.

Eine Doppelfärbung lebender und toter Bakterien erreicht Proca[229] mit folgender Mischung (siehe auch oben Leprabacillen, ferner vitale Färbung nach Růžicka):

Fuchsin (Ziehl)	8 ccm
Dest. Wasser	100 „
Löfflers Blau (besser alt)	100 „

(vor dem Gebrauch mindestens 24 Stunden der Luftwirkung aussetzen). Färben 1 Minute, Wasserspülung. (Lebende Bakterien blau, tote rot.)

Vitale Färbung der Spirochaete pallida nach MANDELBAUM[178].

1. Von dem zu untersuchenden Material einen hängenden Tropfen anfertigen.

2. Mit der Platinnadel etwas LÖFFLERsches Methylenblau zusetzen und mischen.

3. Eine Oese $^1/_{10}$ Normalnatronlauge zufügen. (Die Spirochaete pallida findet sich besonders am Rande des Tropfens und ist blaßblau gefärbt, alle übrigen Spirochäten sind intensiv gefärbt.)

Vitale Färbung der Spirochaete pallida nach MEIROWSKY[182].

1. Aus Methylviolett GRÜBLER oder Kristallviolett und einigen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung einen Farbbrei herstellen.

2. Diesen in einem ulzerierenden Primäraffekt verreiben. Das hierbei erhaltene Reizserum untersuchen. (Spirochäte violett, die Blutkörperchen mit tiefblauviolettem Rand.)

Literatur zum II. Kapitel.

1. ABEL, Bakteriol. Taschenbuch.
2. ABE, NAKAO, Arch. f. Hyg., Bd. 67, H. 4.
3. AMATO, A., Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 48, H. 4, **1908**.
4. ARNDT, C., Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 43.
5. ARNING, E. & LEWANDOWSKY, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 28.
6. ARONSON, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 35.
7. ASSMANN, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 28.
8. — ebd., **1909**, Nr. 13.

8ª. AUJESZKY, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23.

9. BANDI & SIMONELLI, Münch. med. Wochenschr., **1905**, No. 35.
10. — — Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, H. 1, **1906**.
11. BABES, Virch. Arch., **1887**.
12. BARANNIKOFF, J., Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, H. 2, **1909**.
13. BAUMGARTEN, Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk., Bd. 1, **1884**.
14. BEITZKE, H., Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 31.
15. BEHRENS, KOSSEL & SCHIEFFERDECKER, Die Gewebe des menschlichen Körpers, Braunschweig **1889**.
16. BERGER, KARL, Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, **1910**.
17. — Münch. med. Wochenschr., **1906**, No. 18.
18. — ebd., **1906**, No. 25.
19. BERG, Deutsch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 20.
20. BERKA, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49 u. 50, **1909**.
21. — ebd., Bd. 51, **1909**.
22. BERNHARDT, G., Deutsche med. Wochenschr., **1909**, No. 33.
23. BERTARELLI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, H. 4, **1906**.
24. — ebd., Bd. 41, H. 1, **1906**.
25. BERTARELLI & VOLPINO, ebd., Bd. 41, H. 1, **1906**.
26. — — ebd., Bd. 51, **1909**.
27. BERTARELLI, VOLPINO & BOVERO, ebd., Bd. 40, H. 1, **1906**.
28. BETEGH, v., ebd., Bd. 47, H. 5, **1908**.
29. — ebd., Bd. 49, H. 2, **1909**.
30. — ebd., Bd. 52, H. 4, **1909**.
31. BIEDERT, Hyg. Rundsch., Bd. 15, **1905**.
32. BIEROTTE, E., Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 19.
33. BLOCHMANN, F., Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk., Bd. 1, **1884**.
34. BLUMENTHAL & LIPSKEROW, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, H. 3, **1905**.
35. BOGASON, Hospitalstidende, **1909**, Nr. 47; ref. Münch. med. Wochenschr. **1910**, Nr. 7.
36. BOHNE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, **1906**.
37. BONI, Münch. med. Wochenschr., **1900**.
38. BORREL & BURNET, C. r. soc. d. biol., T. 60, **1906**.

39. Boström, Zieglers Beitr., Bd. 9.
40. — 4. Kongreß f. inn. Med., Wiesbaden **1884**.
41. Böhm, A. & Davidoff, M., Lehrb. d. Histol. d. Menschen, einschl. d. mikrosk. Technik, 2. Aufl., Wiesbaden **1889**.
42. Brönnum, A., Hospitalstidende, **1905**, Nr. 21.
43. Brunk, A., Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 52.
44. Buchner, Aerztl. Intelligenzbl., **1884**.
45. Buerger, Leo, Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, H. 2 u. 3, **1905**.
46 Bunge, Fortschr. Med., **1894**.
47. Burri, Das Tuscheverfahren (G. Fischer), Jena **1909**.
48. Caan, Albert, Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, H. 5, **1911**.
49. Chiari, Unterelsässischer Aerzteverein zu Straßburg, 30. Okt. **1909**.
50. Ciechanowski, Stanislaw, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, H. 3, **1903**.
51. Claudius, Annales Pasteur, T. 11, **1897**.
52. Czaplewsky, Die Untersuchung des Auswurfes auf Tuberkelbacillen, Jena **1891**.
53. — Hyg. Rundschau, Bd. 4, **1894**.
54. Davidsohn, Berl. klin. Wochenschr., **1905**.
55. Dohi, Sh., Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, H. 3, **1907**.
56. Dorset, Rep. and papers of the American Public Health. Assoc., Vol. 24.
57. Dreyer, Hyg. Rundsch., Nr. 21.
58. Dudgeon, S., Lancet, Aug. **1905**.
59. Ehrlich, P., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 1, **1880**.
60. — Deutsche med. Wochenschr., **1882**.
61. — Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes, I. Teil, **1891**.
62. Ehrlich, H. & Lemartowicz, Wien. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 18.
63. Eisenberg, Ph., Centralbl. f. Bakt., Bd. 53 u. 56.
64. — ebd., Bd. 48, **1909**.
65. — Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 8.
66. Ellermann & Erlandsen, Hospitalstidende, **1908**, Nr. 30.
67. — — Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 61, H 2, **1908**.
68. van Ermengem, Centralbl. f. Bakt. (Ref.), Bd. 15, **1894**.
69. Ernst, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 4, **1888**.
70. — Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 8, Nr. 1, **1902**.
71. Ficker, Hyg. Rundsch., Bd. 12, **1902**.
72. Fiocca, Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, **1893**.
73. Fontes, A., Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 49, H. 3, **1909**.
74. Forest, M., ebd., Bd. 42, **1906**.
75. Fränkel, Berl. klin. Wochenschr., **1884**.
76. Friedländer, Fortschr. Med., Bd. 3, **1884**.
77. — Mikrosk. Technik, herausg. von Eberth, Berlin **1900**.
78. Frühwald, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 49.
79. Fuchs-Wolfring, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 10.
80. Gasis, D., Centralbl. f. Bakt., Bd. 50. H. 1, **1909**.
81. — Berl. klin. Wochenschr., **1909**. Nr. 18.
82. — ebd., **1910**, Nr. 31.
83. Gatti, Il policlinico, 14. Aug. **1910**.
84. Geipel, Gesellsch. f. Natur- u. Heilk. in Dresden, 13. Febr. **1909**.
85. Gemelli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, H. 4, **1903**.
86. Geth, F., Pharmazeutische Vierteljahrsrundschau, **1910**.
87. Giemsa, G., Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, H. 2, **1904**.
88. — Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 26.
89. — ebd., **1907**, Nr. 17.
90. — ebd., **1909**, Nr. 40.
91. — Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 47.
92. — Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 12.
93. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, H. 5, **1910**.
94. Gins, A., ebd., Bd. 52, H. 5, **1909**.
95. — Bd. 57, H. 5, **1911**.
96. Gierke, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 9.
97. Gieson, van, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, H. 2, **1907**.
98. Görres, H., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 70.
99. Goldhorn, Proc. of the N. Y. path. soc., **1905**; Journ. of exper. med., **1906**.
100. Gottberg, Arch. f. Hyg., Bd. 65, **1908**.
101. Gram, Fortschr. Med., Bd. 2, **1884**.
102. Günther, Deutsche med. Wochenschr., **1887**, Nr. 22.

103. Gueyrat & Ioltrain, Soc. Med. d'Hopitaux, 23. Juni **1905**.
104. Hall, H., Inaug.-Diss. Gießen, **1909**.
105. Hamm, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, H. 3, **1907**.
106. Hammerl, H., Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 38.
107. Harris, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, H. 2, **1903**.
108. Haserodt, H., Hyg. Rundschau, **1909**, H. 12.
109. Hatano, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 37.
110. Hauser, Münch. med. Wochenschr., **1887**, Nr. 34.
111. Hecht & Wilenko, Wiener klin. Wochenschr., **1909**.
112. Hehewerth, Arch. f. Hyg., Bd. 39.
113. Heller, 3. Tag der fr. Vereinig. f. Mikrobiol., Juni **1909**.
114. Henke, F. & Zeller, E., Centralbl. f. pathol. Anat., **1905**, Nr. 1.
115. Herman, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 14.
116. — Beiträge zur Tuberkulose, Bd. 8, **1907**.
117. — Annales de l'Institut Pasteur, Jan. **1908**.
118. Herxheimer, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 39.
119. Herxheimer & Hürner, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 26.
120. Herxheimer & Opificius, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 7.
121. Herzfeld, E., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 66, H. 2, **1910**.
122. Hill, H. W., Journ. of med. research, Vol. 13, Nr. 1.
123. Hoffmann, R., Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, H. 3 **1908**.
124. Hoffmann, E. & Beer, A., Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 22.
125. Hoffmann, E. & Halle, A., Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 31.
126. Hoffmann, E., Monatsh. f. prakt. Dermat., **1909**.
127. — Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 28.
128. Hoffmann, E. & Halle, A., Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 1516.
129. Hüne, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 41.
130. — Hyg. Rundsch., Jahrg. 18, Nr. 18.
131. Hutzella, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 20.
132. Israel, Virch. Arch., Bd. 105.
133. Jacobson, C. r. soc. biol., T. 67, **1909**.
134. Jörgensen, G., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 66, H. 2, **1910**.
135. Johne, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1894**.
136. Kahlden, v., Technik der histologischen Untersuchungen pathol.-anat. Präparate, Jena **1898**.
137. Kalb, R., Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 26.
138. Kaufmann, Hyg. Rundschau, Bd. 8, **1898**.
139. Kayser, H., Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, H. 1, **1906**.
140. Klein, ebd., Bd. 25, **1899**.
141. Klett, Inaug.-Diss. Gießen, **1894**.
142. Klose, F., Münch. med. Wochenschr., **1910**, No. 3.
143. Koch, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, **1881**.
144. — ebd., Bd. 2, **1884**.
145. — Berl. klin. Wochenschr., **1882**.
146. Kögel, H., Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 48.
147. Koslow, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 25.
148. Kral, Verh. deutsch. Naturf. u. Aerzte, 74. Vers., **1902**.
149. Kraus, A., Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 52.
150. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, H. 1, **1907**.
151. v. Krogh, Mentz Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, H. 1, **1911**.
152. Kronberger, H., Beitr. z. Klinik der Tuberkulose, Bd. 16, H. 2, **1910**.
153. Krüger, Biol. Abt. d. ärztl. Vereins in Hamburg, 30. Nov. **1909**.
154. Kühne. Praktische Anleitung z. mikrosk. Nachweis der Bakterien im tierischen Gewebe, Leipzig **1888**.
155. — Fort. Med., Bd. 6, **1888**.
156. — Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, **1892**.
157. Kutscher, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, **1894**.
158. Lagrèze, B., Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 2.
159. Lange, L. & Nitsche, ebd., **1909**, Nr. 10.
160. Lee, A. B. & Mayer, P., Grundzüge der mikroskop. Technik f. Zoologie u. Anat., Berlin **1898**.
161. Lenartowicz & Potrzobowski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, 2, **1910**.
162. Lentz, O., Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, H. 4, **1907**.
163. Levaditi & Mauonélian, Compt. med. soc. biol. à Paris, 25. Nov. **1905**, Bd. 59.
164. Levaditi, Ann. de l'institut Pasteur, **1906**, Januar.
165. Levy, M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, Nr. 3, **1910**.

166. Leszcynski, R. v., Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 71, **1904**.
167. Liebermeister, G., Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 28.
168. Lier, W., Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, H. 6, **1909**.
169. Lippmann, A., Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 43.
170. Loeffler, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 31, **1907**, Nr. 5.
171. — ebd., **1910**, Nr. 43.
172. — Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 6, **1889**, u. Bd. 7, **1890**.
173. — Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1884**.
174. London, Arch. of sc. biol., Vol. 6.
175. Lorenz, Berl. klin. Wochenschr., **1911**.
176. Lubarsch, Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 8.
177. Maier, F., Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 12.
178. Mandelbaum, ebd., **1907**, Nr. 46.
179. Manicatide, C. r. soc. biol., T. 65, **1908**.
180. Maresch, R., Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 25.
181. May-Grünwald, Centralbl. f. inn. Med., **1902**.
182. Meirowsky, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 27.
183. Mende, ebd., **1910**, Nr. 25.
184. Merkel, H., ebd., **1910**, Nr. 13.
185. Meyer, A., Flora, Bd. 97, H. 3, **1908** (zit. nach Zeitschr. f. wiss. Mikrosk., Bd. 25).
186. — Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 24, Nr. 6, **1904**.
187. Michaelis, L., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, **1901**.
188. Michaelides, Beitr. zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 8, H. 1.
189. Miller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, **1894**.
190. Möller, ebd., Bd. 10, **1891**.
191. Much, H., Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 8, H. 1.
192. — ebd., Bd. 11, H. 1.
193. — Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 14.
194. Mühlens, P., Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, H. 6 u. 7, **1907**.
195. Müller, A., ebd., Bd. 29, **1901**.
196. Mulzer, Praktische Anleitung zur Syphilisdiagnose auf biologischem Wege (Verl. J. Springer), **1910**.
197. Münch, W., Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte, 40. Jahrg., Nr. 6.
198. Nakanischi, Münch. med. Wochenschr., **1900**, No. 6.
199. Nebel, A., Arch. f. Hyg., Bd. 47, H. 1, **1903**.
200. Neelsen, Deutsche med. Wochenschr., **1883**.
201. Negri, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43 u. 44.
202. Neisser, A., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, **1889**.
203. Neisser, M., ebd., Bd. 24, **1897**.
204. — Hyg. Rundschau, **1903**, Nr. 14.
205. Neri, F., Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 50, H. 3, **1909**.
206. Neumann, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, Nr. 7, **1907**.
207. Neumann, R. O., Naturhist.-med. Verein Heidelberg, 25. Juli **1905**.
208. Nicolas, Favre & André, Lyon. méd., **1905**.
209. Nicolle, Ann. Pasteur, Vol. 9, **1895**.
210. Nikoforoff, Wratsch **1887**; ref. Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk., Bd. 5, **1888**.
211. Nocht, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, **1898**, u. Bd. 25, **1899**.
212. Noeggerath & Staehelin, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 31.
213. Ogawa, M., Mitteil. d. med. Gesellsch. zu Tokio, Bd. 17, Nr. 22, **1903**; Ref. im Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 36, **1905**.
214. Olt, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1899**, Nr. 1.
215. Oppenheim, M. & Sachs, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 29.
216. Orszag, O., Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, H. 3, **1906**.
217. Pappenheim, A., Grundriß der Farbchemie, Berlin **1901**.
217[a]. — Monatsh. f. prakt. Dermatol., **1903**, Bd. 37.
217[b]. — Virch. Arch., Bd. 157.
218. Peppler, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1901**.
219. Peters, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 9.
220. Pick & Jakobsohn, Berl. klin. Wochenschr., **1896**.
221. Picker, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 43.
222. Piorkowsky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, **1901**.
223. Plato, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 49.
224. Plaut, Biol. Abt. d. ärztl. Vereins zu Hamburg, 19. Dez. **1905**; ref. Münch med, Wochenschr., **1906**, Nr. 10.
225. — Aerztl. Verein zu Hamburg, 16. Nov. **1909**; ref. Münch. med. Wochenschr. **1910**. Nr. 4.

226. Ploeger, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 29.
227. Posner, C., Berl. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 3.
228. Preis, Wien. med. Presse, 1907, Nr. 49.
229. Proca, G., C. r. soc. de biol., T. 67, 1909.
230. Proca & Vasilescu, Rivesta stintelor medicale, Juni 1905.
231. Reitmann, K., Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 25.
232. Reuter, Biol. Abt. d. ärztl. Vereins Hamburg, 19. Dez. 1905.
233. — Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 1901.
234. Ribbert, Deutsche med. Wochenschr., 1885.
235. Riebes, W., Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 31.
236. Rille, ebd., 1905, Nr. 29.
237. Romanowsky, Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria, Petersburg 1891.
238. Rosenberger, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, H. 3, 1909.
239. Rosenblat, St., Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 49.
240. Rosenhauer, Biol. Abt. d. ärztl. Vereins zu Hamburg, 6. Juli 1909.
241. Rossi, G. de, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 7, 1903.
242. Ruge, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, H. 5, 1908.
243. Russ, The Royal Soc., 24. Juni 1909.
244. Russow, Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 18.
245. Ruzicka, V., Pflügers Arch., Bd. 107.
246. Saathoff, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 51.
247. Sabolotny, D., Russky Wratsch, 1905, Nr. 23.
248. Sachs-Müke, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 34 u. Nr. 50.
249. — — Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 7.
250. Sangiorgi, Pathologica, Vol. 2, Nr. 34, 1910.
251. Schaudinn, F. & Hoffmann, E., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 22, H. 2, 1905.
252. Schaudinn, F., Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 42.
253. Schereschewsky, J., Deutsch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 12.
254. — ebd., 1909, No. 29.
255. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, H. 1, 1908.
256. Scheven, v., Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 37.
257. Schieferdecker, Arch. f. Anat. u. phys. Anat., I. Abt., 1882.
258. Schilling, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, Nr. 3, 1911.
259. Schmorl, G., Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 22.
260. — Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden, Leipzig 1897.
261. Schnitter, Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 36.
262. Scholz, ebd., 1905, Nr. 11.
263. Schüffner, Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 28.
264. Schultz, E., Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 36.
265. Seemann, O., Berl. klin. Wochenschr, 1809, Nr. 14.
266. Simonelli & Bandi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, H. 1, 1906.
267. Simmonds, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 27.
268. Skutetzky, Wien. med. Wochenschr., 1910, Nr. 35.
269. Smith, Brit. med. Journ., 1901.
270. — E. F. Washington D. C., 1905.
271. Sobernheim, G. & Tomasczewski, E., Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 39.
272. Sommerfeld, P., Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 11.
273. Sorgo, Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 13.
274. Spengeler, K., Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 9.
275. Spiegel, O., Centralbl. f. Bakt., Bd 40, H. 3, 1906.
276. Stephan, S., ebd., Bd. 51, H. 1, 1909.
277. Stephensen, Lancet 1889.
278. Stern, M., Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 14.
279. Sticker, G., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 43, 1907.
280. Stöhr, Ph., Lehrb. d. Histol., Jena 1898.
281. Suess, Wien. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 34.
282. Thesing, E., Arch. f. Hyg., Bd. 50.
283. Thilenius, O., Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 25.
284. Trincas, L., Soc. delle sc. med. e natur. di Cagliari 1907; ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 41, Nr. 7/10, 1908.
285. Trinchese, J., Münch. med. Wochenschr., 1910, Nr. 11.
286. Uhlenhuth, Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 29.
287. Uhlenhuth, 2. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie, 1908.
288. — Versamml. deutscher Tuberkuloseärzte in Berlin, Mai 1909.
289. Uhlenhuth & Kersten, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. 6, H. 3.

290. Uhlenhuth & Xylander, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 32, H. 1, **1909**.
291. — — Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 29.
292. Uhma, Arch. f. Dermat., Bd. 50, H. 2.
293. Unna, Centralbl. f. Bakt., Bd. 3, 1888.
294. — Biol. Abt. d. ärztl. Vereinig. z. Hamburg, 5. Nov. **1907**.
295. Valenti, G. L., Sitz. d. naturw. Sekt. d. K. Akad. zu Modena, 30. Juni **1902**. Orig.-Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, Nr. 24, **1902**.
296. Vay, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, **1909**, u. Bd. 55, 3, **1910**.
297. Versé, Med. Gesellsch. Leipzig, 15. Mai **1906**.
298. Vincent, M. H., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, 1894.
299. Vogt, E., Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 36.
300. Wahl, A. v., Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, H. 3, **1903**.
301. Weichselbaum, Grundriß d. pathol. Histol., Wien 1892.
302. Weidenreich, Fol. haemat., Vol. 3, **1906**.
303. Weigert, Sitz.-Ber. d. schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur, 10. Dez. 1875.
304. — Virch. Arch., Bd. 84, 1881.
305. — Fortschr. Med., Bd. 5, 1887.
306. Weiss, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 9.
307. — Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 9.
308. — Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 40.
309. Webke, Arch. f. klin. Chir., Bd. 59, 1899.
310. v. Wendt, G., Centralbl. f. Bakt,. Orig., Bd. 31, Nr. 13, **1902**.
311. Whitney, W. F., Boston med. and surg. journ., **1903**, May 7.
312. v. Winkler, H., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 39, **1905**.
313. Wirtz, M., Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 11, H. 1.
314. Wirtz, R., Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, H. 8, **1908**.
315. Yamamoto, Y., ebd., Bd. 47, H. 5, **1908**.
316. Zahn, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 16.
317. Zettnow, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, 1899.
318. Ziehl, Deutsch. med. Wochenschr., 1882.
319. Zieler, K., Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 14.
320. Ziemann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.

Kapitel III.

Die Methoden der Bakterienzüchtung.

Die Züchtung der Bakterien auf künstlichen Nährböden ermöglicht es einerseits, die Bakterien, losgelöst von den Verhältnissen ihres natürlichen Vorkommens, jederzeit für die Bedingungen des Versuchs zur Hand zu haben.

Ein weiterer Vorteil der künstlichen Züchtung beruht darin, daß die Verschiedenartigkeit des Wachstums oder auch der Nachweis der Bildung gewisser Umsetzungsprodukte der Bakterien in den Nährböden uns die Bestimmung morphologisch und färberisch sich gleich verhaltender Arten möglich machen.

Der Hauptwert der künstlichen Züchtung und namentlich der künstlichen Züchtung auf festen Nährböden beruht aber darauf, daß durch sie die Trennung der einzelnen Arten eines Bakteriengemischs und damit die Isolierung von Bakterien in Reinkulturen sich ausführen läßt.

Ehe die zu diesem Zweck bestehenden Methoden besprochen werden, sei die Darstellung der Nährböden erörtert.

Darstellung der Nährböden.

1. Die Apparate zur Sterilisation und die Verfahren der Sterilisierung der Glasgefäße und Nährböden.

Da, wie erwähnt, bei der künstlichen Züchtung die Gewinnung von Reinkulturen in erster Linie bezweckt ist, so ist es nötig, daß sowohl das Nährmaterial wie die Gefäße, in denen es aufbewahrt wird, selbst keimfrei sind.

Zur Sterilisation der Glasgefäße verwendet man die Trockenhitze, die Sterilisation der Nährmedien erfolgt i. R. im strömenden Dampf bei 100° oder im gespannten Dampf im Autoklaven bei etwa 110° bis 120°.

a) Sterilisation der Glasgefäße.

Der Heißluftsterilisator zur Sterilisation der Glasgefäße besteht aus einem doppelwandigen Schrank aus Eisenblech mit Tür und Tubus mit durchbohrtem Korkstopfen zum Einstecken eines Thermometers. Die neueren Heißluftsterilisatoren sind mit Regenerations-Gasheizvorrichtung ausgestattet und mit dreifacher Wandung versehen. Die Heizgase kommen bei diesen Apparaten nicht mit den zu sterilisierenden Objekten in Berührung (Fig. 47).

Flaschen, Reagenzgläser, Kolben werden, nachdem sie sorgfältig gereinigt und getrocknet sind, vor der Sterilisation an der Mündung mit einem Wattebausch verschlossen.

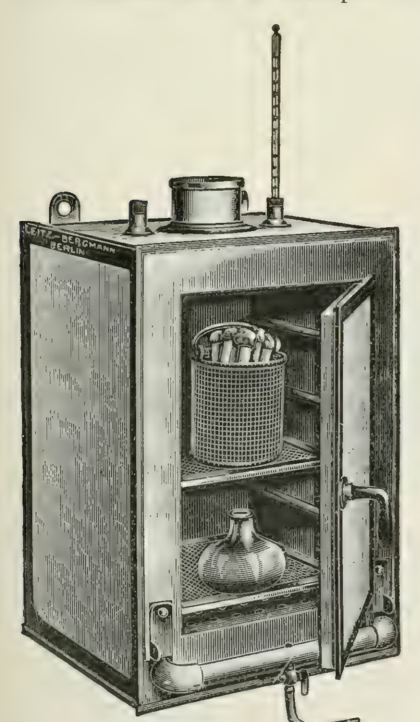


Fig. 47.

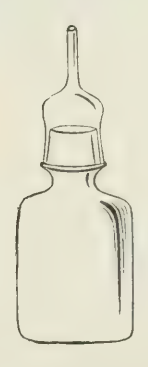


Fig. 48.

Um auch eine Verunreinigung der Mündungsstelle zu vermeiden, kann man noch eine Glasschale (Hälfte der Esmarchschälchen, s. u.)

überstülpen. Pasteur hat besondere Kolben konstruiert, auf deren Hals ein helmartiger Aufsatz angeschliffen ist (Fig. 48), der an seinem oberen Ende offen ist und mit Watte verschlossen wird. Auf diese Weise bleibt der Rand des Kolbens sicher keimfrei. Entsprechend konstruierte Reagenzgläser, bei denen der Helm zum Luftzutritt mit einer feinen Oeffnung versehen ist, dienen speziell zur Züchtung von langsam wachsenden Bakterien, z. B. Tuberkelbacillen.



Fig. 49.

Die mit Watteverschluß versehenen Gefäße werden in verzinkten Drahtkörben in den Heißluftsterilisator auf einen nahe dem Boden befindlichen, herausnehmbaren, durchlochten Einsatz gestellt und mindestens eine halbe Stunde lang einer Temperatur von 160° ausgesetzt, wobei sich die Watte leicht bräunt. Platten und Pipetten werden in besonderen Blechbüchsen sterilisiert (Fig. 49, 50).

(Gummigegenstände [Pfropfen und Schläuche] vertragen weder trockene Hitze noch Sterilisation im Dampf. Sie werden mit Wasser und Seife gewaschen, in Wasser gespült und ca. 1 Stunde in 1-prom. Sublimatlösung eingelegt und vor dem Gebrauch mit sterilem Wasser abgewaschen.)

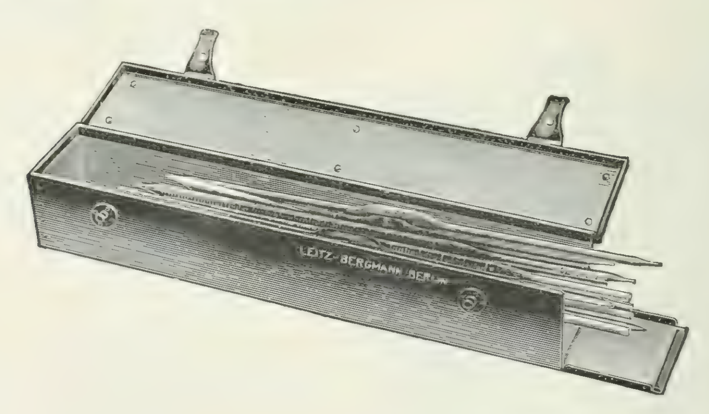


Fig. 50.

b) Sterilisation der Nährböden.

Die Sterilisation der Nährböden erfolgt im strömenden Dampf in einem von R. Koch angegebenen Apparat. Er besteht aus einem kupfernen, von unten anzuheizenden Wasserreservoir mit Wasserstandsrohr und Regulator für den Wasserzufluß. Dieser Topf geht über in einen doppelten Mantel, der von einem schlechten Wärmeleiter (meist wird besonders präpariertes Linoleum verwandt) umgeben ist. Den Verschluß bildet ein lose aufsitzender, abnehmbarer

Deckel mit einer Oeffnung zum Einfügen eines Thermometers. Sobald die Temperatur im Innern des Apparats auf 100° gestiegen ist, stellt man in einem Drahtkorbe von oben die zu sterilisierenden, in vorher im Trockenschrank sterilisierte Glasgefäße gefüllten Nährmedien auf einem über dem Wasserbehälter befindlichen Rost in den Dampftopf hinein. Am zweckmäßigsten ist es nach PETRI, den Dampf von oben in den Apparat einströmen zu lassen, wodurch die kältere, schwerere Luft schneller ausgetrieben wird. Der von PRAUSSNITZ [223–225] angegebene Dampfsterilisierapparat eignet sich besonders zur Sterilisation von Gegenständen mit größerer Grundfläche. Da wo Dampfheizanlage vorhanden ist, kann man durch Einleiten des Dampfes in ein entsprechendes Gefäß die Sterilisation direkt vornehmen.

Ein Apparat, der gleichzeitig als Dampfkochtopf und als Autoklav benutzt werden kann, ist von ABBA [1] angegeben. Er gestattet allerdings nur einen Ueberdruck von $^1/_2$ Atmosphäre, was aber für die meisten bakteriologischen Zwecke ausreichend sein dürfte. Er besteht aus einem gewöhnlichen Sterilisator, nur ist der Deckel mittels Flügelschrauben dampfdicht aufzuschrauben. Im Deckel befindet sich ein Thermometer, ein Sicherheitsventil und ein Luftauslaßhahn. Soll der Apparat als Autoklav benutzt werden, so wird einfach der Deckel fest geschlossen und nach Entweichen der Luft auch der Lufthahn.

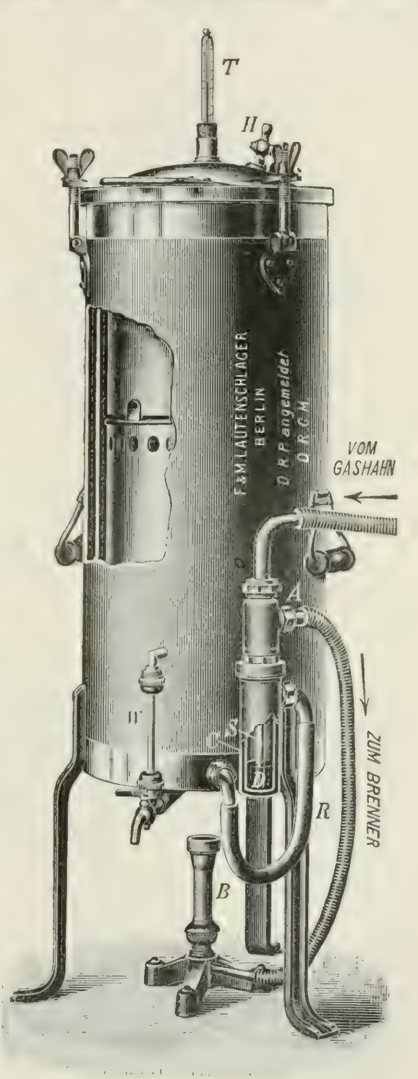


Fig. 51.

Auf dem gleichen Prinzip beruht der neue KOCHsche Dampftopf (LAUTENSCHLÄGER) mit Ueberdruck, der eine Temperatur von 103–104° C zu erzeugen gestattet (Fig. 51). Mit dem Wasserraum des Apparates steht durch ein Rohr *R* ein zylindrisches Gefäß *C* in Verbindung, in diesem befindet sich der Einsatz *D*, in den durch Abschrauben des Oberteils *A* ungefähr 20 ccm Quecksilber eingefüllt werden. Das Rohr *S* taucht in das Quecksilber ein und ist mit der Gaskammer *A* verbunden. Das Gas tritt in der Pfeilrichtung ein und strömt zum Brenner *B*. Der Deckel des Apparates wird mittels Flügelmuttern gegen die äußere Atmosphäre abgeschlossen. Der oben angebrachte Hahn *H* dient zum Ablassen der Luft, Thermo-

meter *T* zur Temperatur-, das Rohr *W* zur Wasserstandkontrolle. Sobald der Ueberdruck entsteht, wird dieser durch die Flüssigkeit auf das Quecksilber übertragen, das im Rohr *S* hochsteigt. Ist der höchste Stand erreicht, dann entspricht die Drucksäule einer Temperatur von 103—104° C. Das Quecksilber sperrt nun die Gaszufuhr bis auf eine Flammengröße ab, die zur Erhaltung der Temperatur bezw. des Druckes ausreicht.

Da viele Nährböden keine allzulange Sterilisation bei hoher Temperatur vertragen, so wird die Sterilisation f r a k t i o n i e r t nach Tyndall vorgenommen, indem die zu sterilisierenden Objekte an drei aufeinander folgenden Tagen je eine halbe Stunde in den Dampf kommen. Bei dieser Art der Sterilisation werden die v e g e t a t i v e n Formen der Bakterien bereits am ersten Tag vernichtet. Die widerstandsfähigen S p o r e n keimen bis zum nächsten Tag aus und werden dann bei der abermaligen Dampfeinwirkung gleichfalls zerstört.



Fig. 52.

Für Substanzen, die eine höhere Temperatur als 100° vertragen, erfolgt die Sterilisation zweckmäßig in einem A u t o k l a v. Die Erhitzung im gespannten Dampf geht natürlich schneller und sicherer vor sich als im strömenden Dampf. Der Apparat ist auf eine bestimmte Zahl von Atmosphären geeicht, mit Sicherheitsventil, Thermometer und Manometer versehen. Sobald mit dem strömenden Dampf alle Luft aus dem Apparat ausgetrieben ist, wird er sorgfältig verschlossen. Nachdem genügend lange Zeit die gewünschte Temperatur eingewirkt hat, wird der Dampf ganz allmählich abgelassen, da sonst die im Innern befindlichen, zu sterilisierenden Flüssigkeiten zum Sieden kommen und herausgeschleudert werden.

Der nebenstehende Autoklav (Lautenschläger, Fig. 52) ist für einen Druck von 2 Atmosphären = 130° bestimmt. Er ist mit einem Zentralverschluß *EH* versehen, so daß durch Drehung eines einzigen Handrades der Deckel dampfdicht auf den Apparat aufgeschraubt werden kann. Der Autoklav ist mit einem Gasregulator ausgestattet, durch den die Temperatur des Dampfes konstant auf 2 Atmosphären erhalten wird.

Um auch ohne Autoklaven Temperaturen über 100° erzeugen zu können, benutzt man Salz-, Oel- oder Paraffinbäder.

Um Flüssigkeiten ohne Anwendung von erhöhten Temperaturen zu sterilisieren, werden sie durch keimdichte Filter filtriert (deren Beschreibung siehe unten).

2. Filter für Nährböden.

Die Filtration der bei gewöhnlicher Temperatur festen, mit gelatinierenden Substanzen bereiteten Nährböden erfolgt durch ein doppeltes Faltenfilter oder auch durch entfettete Watte. Zur Erleichterung kann man die Filtration der Gelatine im strömenden Dampf vornehmen, wo die Nährböden natürlich länger flüssig bleiben und relativ schnell filtrieren.

Ferner sind zur bequemen Filtration Heißwassertrichter sehr zweckmäßig. Es sind Trichter mit umliegendem Kupfermantel, in dem sich Wasser befindet, das von außen erwärmt wird.

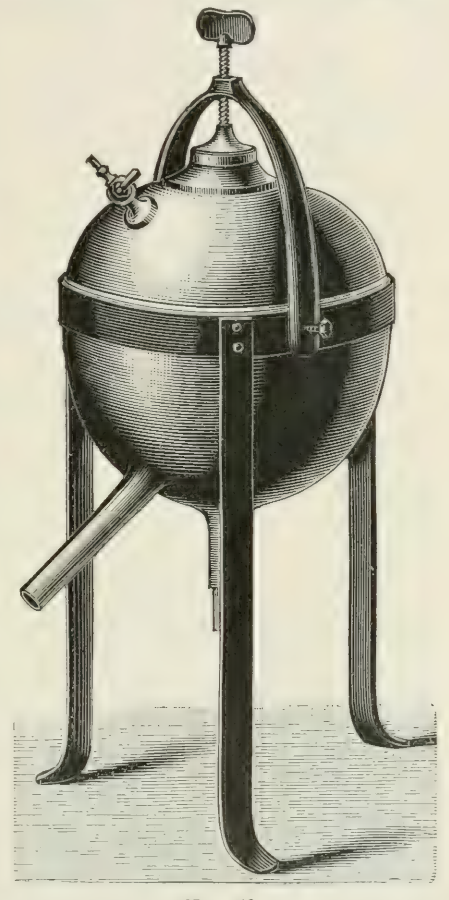


Fig. 53.

Von UNNA [409 u. 410] ist ein besonderer Dampftrichter angegeben, bei dem man unter erhöhtem Druck filtrieren kann (Fig. 53). Er besteht aus einer kupfernen Hohlkugel mit Ventil, deren oberes Segment abhebbar ist, im Innern sitzt ein nach außen mündender Metalltrichter, der mit dem verflüssigten Nährmedium gefüllt wird; die Erhitzung erfolgt von außen. Das Wasser befindet sich zwischen äußerer Trichter- und innerer Kugelwand. Mit diesem Trichter kann man nach UNNA viermal so schnell als gewöhnlich filtrieren.

Die Filtration des Agars ist besonders schwierig. Man nimmt sie zweckmäßig im Dampftopf vor, wo der Agar lange flüssig bleibt, oder man benutzt zur Filtration den vorher beschriebenen Heißwassertrichter resp. Dampftrichter. Von TH. PAUL [300–302] ist ein Sandfilterapparat für Agar angegeben worden. Bei diesem läuft die Flüssigkeit durch mehrere Schichten Sandes verschiedener Korngröße, die sich in einem Siebsatz befinden. BABUCKE [7] benutzt einen Zinktrichter mit 4-facher Lage entfetteter Watte, die über den Rand hinausragt und sterilisiert 1 Stunde im Dampftopf. KASPARECK [191] filtriert den Agar durch einen elektrisch geheizten Trichter, der in folgender Weise konstruiert ist: Ein Glastrichter wird von mehreren durch Wasserglas zusammengehaltenen Lagen von Asbestpapier umgeben, zwischen denen 10 m 0,3 mm starker Nickelindraht laufen. HILGER-

mann[175] umgibt den Raum, in dem sich der zu filtrierende Agar befindet, mit schlechten Wärmeleitern, wodurch keine Abkühlung des Inhaltes eintritt. v. Drigalski[83 u. 84] hat einen Schnellfilter für Agarlösungen angegeben (Firma Lautenschläger-Berlin), bei dem während des Kochens der Agarmassen in einem Kessel gleichzeitig das Sterilisieren eines zweiten über den ersten Kessel gestülpten als Filter gebauten kesselartigen Apparates, der einen Aufsatz mit durchlochtem Boden und darauf befindlichen Watteschicht trägt, stattfindet. Nach dem Kochen des Agars wird dieses in den nunmehr umgestülpten als Filter dienenden Kessel eingegossen. Bei dieser Anordnung wird Zeit und Gas gespart. Da die Einrichtung auch mit einfachem Wasserbad ohne Dampftopf anzuwenden ist, eignet sie sich besonders für fliegende Laboratorien.

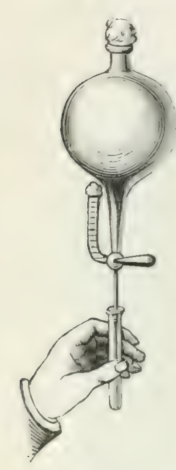


Fig. 54.

A. Fränkel[108] umging die Filtration ganz, indem er den Agar sedimentieren ließ. Haegeler[145] zentrifugierte ihn. Dominikiewicz[81] reinigte den Agar vor der Zusetzung zum Nährsubstrat mit Alkohol und ersparte dadurch die Filtration.

Das Einfüllen der fertigen Nährmedien in ein Röhrchen kann mittels gewöhnlichen Trichters geschehen, an dessen unterem Ende sich ein Stück Gummischlauch mit Quetschhahn und einem zur Spitze ausgezogenen Glasrohr befindet. Sollen abgemessene Mengen des Nährmediums in die Kulturgefäße eingefüllt werden, so bedient man sich entweder einer von Heim (Lehrb.) angegebenen Bürette, die an den vier Seiten verschiedene Maßeinteilung hat, oder des dem Schütteltrichter ähnlichen Abfülltrichters von Treskow (Fig. 54). An dem Ausflusse dieses Trichters befindet sich ein mit rechtwinkliger Bohrung versehener Hahn, von dem ein kleines Meßrohr nach oben abgeht. In dieses fließt bei der ersten Hahndrehung das Nährmaterial bis zur gewünschten Marke ein und wird bei der zweiten Drehung in ein untergehaltenes Gefäß abgeführt.

Epstein[91–93] beschreibt folgende Vorrichtung zum Abfallen steriler Flüssigkeiten. Auf einen Erlenmeyerschen Kolben ist ein gläserner Helm aufgeschliffen, der einen Ansatzstutzen mit Wattefilter zum Einblasen (z. B. durch Doppelgebläse) und eine bis auf den Boden des Erlenmeyerkolbens reichende Steigröhre trägt. Die durch Einblasen aus dem Erlenmeyerkolben in die Steigröhre hinaufgedrückte Flüssigkeit fließt aus der Steigröhre seitlich in eine angeschmolzene vertikale kleine Abfüllbürette über. Ihr Ausfluß ist durch einen in der Bürette mit Wattepfropf stehenden Glasstab verschlossen, dessen unteres Ende als Gegenventil in die Ausflußspitze der Bürette eingeschliffen ist. Die Ausflußöffnung wird von unten durch einen aufgesetzten aufgeschliffenen kleinen Helm vor Verunreinigung geschützt. Zum Luftausgleich hat er seitlich ein kleines Loch und wird zum Schutz gegen Infektion mit einer Spur Formalin benetzt.

3. Die Bereitung der Nährböden.

Die meisten Bakterien stellen an die Zusammensetzung des Nährbodens keine allzu hohen Ansprüche. Es genügt das Vorhandensein

geringer Mengen von N und C, sei es in organischer oder anorganischer Form, von Salzen und Wasser; dabei bevorzugen die meisten Arten eine schwach alkalische Reaktion des Nährmediums und bestimmte Wachstumstemperatur. Nur bei wenigen Arten bedarf es noch der Gegenwart besonderer Substanzen, um eine künstliche Züchtung zu ermöglichen.

Zur Herstellung guter Nährböden macht Hesse folgende Vorschläge:

1. Man verwende bei der Sterilisation der Nährböden nur Glas, das kein Alkali mehr abgibt. Von der Alkaliabgabe kann man sich überzeugen, indem man die Glasgefäße mit einer wassergesättigten, ätherischen Eosinlösung anfüllt, die alsbald die Wandung der Gläser je nach deren Güte weniger oder mehr rot färben wird.

2. Man bediene sich bei Feststellen der Reaktion der Nährböden des Phenolphthaleins mittels Rücktitration, da Lackmuspapier als Indikator dem Phenolphthalein bei weitem nachsteht.

3. Man gehe bei der Herstellung von Nährböden zu quantitativen wie zu qualitativen bakteriologischen Untersuchungsarbeiten vom Phenolphthaleinneutralpunkt aus. Nur auf diese Weise wird sich ein sicheres Maß des Alkalizusatzes überhaupt, wie die Bestimmung des optimalen Alkaligehaltes für das Wachstum eines jeden Bakteriums ermöglichen.

4. Man bringe die Nährböden erst nach vollendeter Sterilisation und nach Abkühlung auf 40 Grad Celsius mittels steriler $^{1}/_{10}$ Normallösung auf die gewünschte Reaktion. Zu dem Zwecke sterilisiert man abgemessene Mengen Nährboden in Reagenzgläsern und fügt, wenn man neutrale Nährböden vor sich hat, die bei der Sterilisation ihre Reaktion nicht ändern, jedem Reagenzröhrchen eine bestimmte Menge steriler $^{1}/_{10}$ Normalsäure oder Alkalilösung zu. Bei von Natur sauren Nährböden bestimmt man an dem Inhalt eines oder zweier Gläser den Neutralitätspunkt, um dem Rest entweder sofort oder vor jedem Versuche den für den einzelnen gewünschten bzw. optimalen Alkaligehalt zu verleihen.

a) Eiweißfreie Nährlösungen.

Bei Nährlösungen, die die Quelle des N und C in anorganischer Form enthalten, wird nach Nägeli [279] das N am leichtesten assimiliert, wenn es als NH_2 vorhanden ist, weniger als NH, noch weniger als NO. Eiweißfreie Nährlösungen sind von Pasteur [411], Cohn [61], Nägeli, Uschinsky angegeben worden.

Die Pasteursche Nährflüssigkeit besteht aus 1 Teil weinsaurem Ammoniak, 10 Teilen Kandiszucker und der Asche von 1 Teil Hefe auf 100 Teilen Wasser.

Die Cohnsche Nährlösung enthält

phosphorsaures Kali	0,1
krist. schwefelsaure Magnesia	0,1
dreibasisch phosphorsauren Kalk	0,01
weinsaures Ammoniak	0,2
dest. Wasser	20,0

Die Uschinskysche Lösung besteht aus

Wasser	1000,0
Glyzerin	30,0—40,0
Chlornatrium	5,0— 7,0
Chlorcalcium	0,1
Magnesiumsulfat	0,2— 0,4
Dikaliumphosphat	2,0— 2,5
Ammonium lacticum	6,0— 7,0
Natrium asparaginicum	3,5

Einfacher ist die folgende von C. Fränkel [111 u. 112] (1894) angegebene Lösung:

Kochsalz	5,0
Kaliumbiphosphat	2,0
Ammonium lacticum	6,0
käufl. Asparagin	4,0
Wasser	1000

verdünnte Natronlauge bis zur deutlich alkalischen Reaktion.

Eine ähnliche Lösung hat Maassen [255] bereitet:

Aepfelsäure	7,0
Asparagin	10,0
Magnesiumsulfat	0,4
sekundäres Natriumphosphat	2,0
kristallisierte reine Soda	2,5
trockenes Calciumchlorid	0,01
Wasser	1000,0
Kohlehydrat	$^1/_2$—1 Proz.

Sind die vorhergehenden Nährlösungen mehr universell und rein empirisch zusammengestellt, so haben Proskauer & Beck [326] eiweißfreie Nährlösungen, die für eine bestimmte Versuchszeit nur die für einzelne Bakterienarten nötigen Substanzen in der für sie notwendigen Konzentration enthielten, hergestellt.

Wachstum des Tuberkelbacillus haben Proskauer & Beck z. B. auf folgenden eiweißfreien Nährlösungen erzielt.

Käufliches Ammoniumkarbonat	0,35	Proz.
Monokaliumphosphat	0,13	„
Magnesiumsulfat	0,25	„
Glyzerin	1,5	„

Kuntze [226] empfiehlt anstatt des Dikaliumphosphats (K_2HPO_4) für Farbstoffbildner das saure Salz (KH_2PO_4). Calimard und Lacomme setzten Harnstoff oder Amine, Leucin, Tyrosin etc. zu einer Salzlösung, die 0,5 Proz. Kochsalz, 0,05 Proz. Magnesiumsulfat, 0,2 Proz. glycerophosphorsauren Kalk und 1,5 Proz. Glyzerin enthält und mit Kaliumkarbonat schwach alkalisiert wird.

Die künstlichen Nährlösungen werden in vorher im Trockenschrank sterilisierte Gefäße mit Watteverschluß eingefüllt und 3mal 20—25 Minuten im Dampf sterilisiert.

b) Die eiweißhaltigen Nährböden.

Man wendet die eiweißfreien Nährböden in der Regel nur zu besonderen biologischen Studien an und bedient sich im übrigen solcher Nährböden, in denen Eiweiß die Stickstoffquelle darstellt. Meist ist dabei der wesentliche Bestandteil des Nährbodens das Infus einer solchen eiweißhaltigen Substanz, auf der die Bakterien auch unter den gewöhnlichen Bedingungen sich finden. Saprophyten, die auf Gras vorkommen, wird man zweckmäßig in einem Heuinfus, solche die auf Mist sich finden, in Mistinfus züchten etc. Für die Nährböden pathogener Bakterien wird am häufigsten ein Fleischinfus verwandt, das Eiweiß- und Extraktivstoffe in annähernd der gleichen Beschaffenheit und etwa in gleichem Konzentrationsgrad enthält, wie das Blut, und überall leicht und billig herzustellen ist.

α) Herstellung der Nährbouillon.

Die Bereitung des unter dem Namen Nährbouillon bekannten Nährbodens gestaltet sich wie folgt:

Fettfreies, gehacktes oder geschabtes Fleisch wird in einem Kolben mit der doppelten Menge destillierten Wassers übergossen, durch kräftiges Umschütteln gut im Wasser verteilt und 12—24 Stunden an einen kühlen Ort — im Sommer in den Eisschrank — gestellt. (Man nimmt i. R. Rindfleisch oder das billigere Pferdefleisch, das für die meisten Zwecke brauchbare Nährböden liefert. Die Bouillon aus Pferdefleisch ist etwas trüber als die aus Rindfleisch, hat einen reicheren Gehalt an Glykogen resp. Zucker. Manchmal ist es zweckmäßig, bestimmte Fleischsorten zu bevorzugen. Ein sehr geeignetes Ausgangsmaterial sind, falls erhältlich, frische menschliche Placenten oder Föten. Auf damit bereiteten Nährböden sollen einige menschenpathogene Arten besonders gut gedeihen. Zur Züchtung der Bakterien des Meeres empfiehlt z. B. Fischer [105] nach der Untersuchung der Planktonexpedition Herstellung der Nährböden mit Seewasser und Verwendung von Fleisch frischer Seefische statt Rindfleisch.)

Während des Aufenthaltes im Eisschrank werden die löslichen Eiweiß- und Extraktivstoffe ausgelaugt. Man kann schneller zu diesem Ziel kommen, wenn man das mit Wasser übergossene Fleisch 1 Stunde über freier Flamme kocht oder nach Petri & Maassen [310] zuerst 1 Stunde bei Zimmertemperatur, dann 3 Stunden bei 60° hält und danach noch eine halbe Stunde kocht. Bei diesem Verfahren ist für einen Ersatz des verdampfenden Wassers Sorge zu tragen, da sonst die Bouillon zu dunkel wird; aber auch sonst neigt nach diesen Methoden bereitete Bouillon leicht zur Trübung.

Die die löslichen Bestandteile des Fleisches enthaltende Brühe, das „Fleischwasser“, wird nun durch ein Tuch geseiht; dann wird das Fleisch nachgeschüttet, in das Seihtuch eingeschlagen und mit der Hand oder einer Fleischpresse noch kräftig ausgedrückt. Das Fleischwasser stellt eine rötlich gefärbte, schwach sauer reagierende Flüssigkeit dar. Da bei dem Modus der Bouillonbereitung ein großer Teil des Eiweißes durch Hitze ausgefällt wird, so wird noch ein nicht durch Kochen koagulabeler Eiweißkörper meist in der Form des Peptons hinzugefügt und ferner noch etwas NaCl. Man nimmt

i. R. 1 Proz. Pepton (am gebräuchlichsten Pepton. siccum Witte und ½ Proz. NaCl zum Fleischwasser), für die Züchtung mancher Arten soll das französische Pepton Chapoteau sich besser eignen. Als Ersatzmittel des Peptons sind für bestimmte Zwecke andere Eiweißpräparate angegeben worden, so von Wassermann[431] die Nutrose (Kaseinnatriumphosphat), von Hesse[169–171] für Tuberkelbacillen der Nährstoff Heyden, von Laboschin[231] das Protogen usw. Die natursaure Reaktion der Bouillon wird durch kristallisierte reine Soda schwach alkalisch gemacht. Das Pepton löst sich relativ schnell, besonders bei leichter Erwärmung der Mischung. Sobald die Lösung vollzogen ist, wird die Flüssigkeit mit Hilfe einer gesättigten Natriumkarbonatlösung bis zum Lackmusneutralpunkt oder besser gegen Phenolphthalein neutralisiert und für 1—1½ Stunden einer Temperatur von 100° im Dampftopf oder Wasserbad ausgesetzt. Bei dieser Temperatur fällt das Eiweiß aus und schwimmt zusammengeballt in der klaren Flüssigkeit. Dieselbe wird durch vorher mit destilliertem Wasser angefeuchtete Faltenfilter filtriert, nochmals auf Reaktion und Durchsichtigkeit hin geprüft und in vorher sterilisierte Gefäße eingefüllt. Diese werden mit Watteverschluß versehen und 1 Stunde lang im Dampf sterilisiert.

Cache[52] hat gefunden, daß Zusatz von $MgHPO_4$ zur Bouillon einen sehr guten durchsichtigen Nährboden gibt.

β) Bereitung fester durchsichtiger Fleischwasser-Nährböden mittels gelatinierender Substanzen.

Die Bouillon, der Hauptrepräsentant der flüssigen Nährmedien, bildet mit gelatinierenden Substanzen versetzt auch die Grundlage der von R. Koch eingeführten, festen Nährböden. Als die zur Erzeugung fester Nährboden gebräuchlichen Zusätze der Bouillon kommen die Gelatine und der Agar in Betracht.

Die Gelatine, die in Tafeln in den Handel kommt, ist ein Eiweißpräparat und besitzt saure Reaktion von wechselndem Grad. 10-proz. Gelatine schmilzt bei etwa 23—25° und erstarrt wieder bei unter 22°. Durch längeres Kochen kann die Erstarrungsfähigkeit aufgehoben werden.

Gaehtgens[125–129], der in systematischer Weise den Einfluß hoher Temperaturen auf den Schmelzpunkt der Nährgelatine untersucht hat, kommt zu folgendem Resultat: Je höher die Temperatur ist und je länger sterilisiert wird, um so tiefer sinkt der Schmelzpunkt der Gelatine. Am schnellsten geht das Sinken in der ersten Viertelstunde der Sterilisation vor sich. Bei steigender Alkaleszenz sinkt der Schmelzpunkt entsprechend, dies Sinken kann bei steigender Temperatur einen beträchtlichen Umfang erreichen. In der Erwärmungszeit wird bereits ein geringer Teil der Gelatine peptonisiert. Mit wachsender Konzentration steigt der Schmelzpunkt, mit abnehmender sinkt er, jedoch ist der Unterschied nur gering und steht in keinem Verhältnis zu dem Gelatinegehalt; zwischen einer 5- und 10-proz. Lösung beträgt er im Durchschnitt 0,8° C., zwischen einer 10- und 20-proz. 1,3—1,5° C. Nicht bei 10- und 20-proz. Gelatinelösungen, wohl aber bei 5-proz. läßt sich besonders nach längerer Sterilisation

eine auffallende Herabsetzung der Erstarrungsgeschwindigkeit wahrnehmen.

Auch durch peptonisierende Fermente wird die Gelatine verflüssigt. Häufig haften ihr sehr widerstandsfähige Sporen an.

Der Agar, der von Frau HESSE zuerst empfohlen wurde, ist pflanzlichen Ursprungs. Es ist die Gallerte von Seetangen und kommt pulverisiert oder in Säulen gepreßt in den Handel. Agar ist ein Kohlehydrat von neutraler Reaktion. Er schmilzt bei etwa 90° und erstarrt wieder bei unter 40°. Beim Erstarren wird der Agar etwas trübe, preßt Wasser aus und zeigt unterm Mikroskop leicht fädige Beschaffenheit.

Entsprechend dem verschiedenen chemischen und physikalischen Verhalten der beiden Stoffe ist die Bereitung des Nähragars und der Nährgelatine eine etwas verschiedene.

Herstellung der Nährgelatine.

Dem Fleischwasser wird außer den bereits bei der Bereitung der Bouillon erwähnten Zusätzen (Kochsalz und Pepton) noch 10 Proz. Gelatine zugegeben. Zu deren Lösung wird der Kolben kurze Zeit leicht erwärmt. Stärkere Erhitzung ist zu vermeiden, da sonst Eiweiß vorzeitig ausfällt. Nachdem die Gelatine gelöst ist, wird die Flüssigkeit neutralisiert. Da die Gelatine an sich eine starke, je nach der Bereitung des Produkts schwankende saure Reaktion besitzt, so ist der Verbrauch an Alkali zur Neutralisation natürlich größer wie bei der gleichen Bouillonmenge. Nach der Neutralisation erfolgt Erhitzen im Dampftopf und Filtration wie bei der Bouillonbereitung. Die Filtration geht um so schneller von statten, je heißer die Lösung ist. Es empfiehlt sich daher, dieselbe nach den S. 391 angegebenen Methoden vorzunehmen. Durch das Kochen kann die vorher alkalische Reaktion der Gelatinelösung wieder umschlagen („Nachsäuern“ der Gelatine). Es ist daher nötig, vor oder nach der Filtration die Reaktion nochmals zu prüfen. Man hüte sich aber davor, in Rücksicht auf das Nachsäuern der Gelatine von vornherein einen höheren Alkaleszenzgrad zu geben, da dies die Klärung beim Kochen beeinträchtigt. Die durch das Filter ablaufende Gelatine muß absolut klar sein und klar bleiben, wenn eine Reagenzglasprobe aufgekocht und dann schnell in Eiswasser abgekühlt wird. Zeigt sich die Gelatine auch bei wiederholter Filterpassage noch etwas trübe, so wird zu der unter den Koagulationspunkt der Eiweißkörper abgekühlten Flüssigkeit das Weiße eines Hühnereis zugegeben. Dann kommt sie wieder für kurze Zeit in den Dampf, wo die Trübungen meist durch das ausfallende Eiweiß mit niedergerissen werden.

Die Gelatine wird zuweilen, namentlich wenn sie nach der Fertigstellung in neuen Glasgefäßen aufbewahrt wird, noch nachträglich trübe. Dies rührt von dem Alkaligehalt neuer Gläser her. Es empfiehlt sich daher, solche Gefäße vor der Benutzung mit angesäuertem Wasser auszuspülen (s. o.).

Die filtrierte Gelatine wird wie Bouillon in sterile Gefäße eingefüllt (Erlenmeyerkolben oder Reagenzgläser). Dabei ist darauf zu achten, daß beim Einfüllen keine Gelatine an die Stellen gelangt, die der Wattepfropf berührt, da dieser sonst am Glas festklebt. Die Sterilisation der Gelatine in den mit Watte keimdicht verschlossenen

Gefäßen erfolgt nicht wie die der Bouillon durch einstündiges Erhitzen im Dampftopf bei 100°. Da eine so langdauernde Erhitzung die Erstarrungsfähigkeit der Gelatine beeinträchtigen würde, so wird sie diskontinuierlich sterilisiert.

BISSERIE[24] gibt eine rasche und einfache Methode zur Bereitung von Gelatine- und ähnlichen Nährböden an: Der im Wasserbad verflüssigte Gelatinenährboden wird in ein zylindrisches Gefäß gebracht; in dieses wird ein zweites konisches oder ballonförmiges Gefäß mit der Oeffnung nach unten eingeführt. Unter der Oeffnung dieses zweiten Gefäßes ist eine dreifache filtrierende Membran (feines Tuch aus Leinwand) ausgespannt. Das Ganze wird in den Autoklaven gebracht, erst auf 100 Grad erwärmt, später auf 120 Grad weiter erhitzt. Nach einigen Minuten läßt man den Autoklaven sich abkühlen und läßt dann die Luft ganz allmählich eindringen. Der atmosphärische Druck treibt nun die ganze verflüssigte heiße Gelatine durch die Membran in das ballonförmige Gefäß und man erhält so ein sehr klares steriles Filtrat.

Nach der Sterilisation wird die erstarrte Gelatine gebrauchsfertig an einem kühlen, dunklen Orte aufbewahrt.

Durch eine länger dauernde Erhitzung wird, wie erwähnt, der Verflüssigungspunkt der Gelatine herabgesetzt, während man eine Gelatine von höherem Schmelzpunkt dadurch erhält, daß man den Sterilisierungsprozeß nach Möglichkeit abkürzt und die Gelatinemenge vermehrt. Derartige Gelatinenährböden vom Schmelzpunkt von etwa 30° sind u. a. von PANE, ELSNER[89] angegeben. FORSTER[107] erhielt Gelatine von hohem Schmelzpunkt durch folgendes Verfahren. Er löste die Gelatine in LÖFFLERscher Bouillon, die in einem Teekessel auf 60° erhitzt war, alkalisierte und gab Eiweiß zu. Die Sterilisierung erfolgt nach Einstellung des Kessels in siedendes Wasser, in dem dieser 15 Minuten lang stehen bleibt. Nunmehr wird bei 60° durch ein Filter filtriert. Das Filtrat kommt in sterile Reagenzgläser und wird 20 Minuten in siedendem Wasser erhitzt. Die auf diese Weise bereitete Gelatine ist steril, wenn nicht zufällig das Rohprodukt widerstandsfähige Sporen enthielt. Der Schmelzpunkt liegt nach 24-stündigem Erstarren bei 29—30°. VAN'T HOFF[178] erreichte eine Erhöhung des Schmelzpunktes der Gelatine durch Zusatz von Formalin. Trotzdem für eine ausreichende Erhöhung nur minimale Mengen von Formalin nötig sind, dürfte dieses Verfahren doch wegen der wachstumshemmenden Eigenschaft des Formalins nicht praktisch verwertbar sein.

Herstellung des Nähragars.

Aehnlich wie die Herstellung der Gelatine gestaltet sich die Bereitung des Nähragars.

Um die an und für sich sehr mühsame Agarfiltration nicht noch durch die Gegenwart des ausgefällten Eiweiß zu erschweren, wird das Fleischwasser mit Kochsalz und Peptonzusatz zunächst ohne Agarzusatz 1 Stunde im Dampf gekocht, bis das Eiweiß koaguliert ist. Dann wird durch Filtrierpapier filtriert und das Filtrat mit 1—2 Proz. Agar versetzt. Zur Lösung des Agars wird die Flüssigkeit im Dampftopf oder über freiem Feuer leicht erwärmt. Danach wird neutralisiert und im Dampftopf ca. 1 Stunde lang bei 100° gekocht. Filtration,

Kontrollierung der Reaktion und Prüfung der Durchsichtigkeit erfolgt wie bei der Gelatine (eventuell Klärung mittels Hühnereiweiß).

Rosam[335] empfiehlt, den Agar nach der Zerkleinerung auf etwa 5 Minuten in 10-proz. Essigsäure zu legen. Hinterher wird die Essigsäure mit fließendem Wasser ausgewaschen und der so präparierte Agar kann getrocknet und längere Zeit aufbewahrt werden. Durch diese Behandlung soll er leichter filtrieren, einen niedrigeren Schmelzpunkt bekommen und erst bei 35 Grad fest werden.

Jokott[184] stellte Agar schnell auf einfache Weise wie folgt her. 500 g fettfreies, gehacktes Fleisch werden mit einem Liter Wasser vermischt, auf dem Sandbad stark erhitzt, nach $1\frac{1}{2}$ Stunden filtriert; zu einem Liter Filtrat werden 15 g Agar hinzugefügt, 1 Stunde auf dem Sandbad gekocht; Zusatz von 10 g Pepton, 5 g Kochsalz und Neutralisation mit Sodalösung bis zur schwachen Alkaleszenz, Abkühlen bis 50°, Zusatz von 2 Hühnereiweiß, Erhitzen 1—2 Stunden im Sandbad auf 100° unter Ersatz des verdunstenden Wassers. Filtration durch feuchte Faltenfilter.

Marpmann[259 u. 260] erhält nichtschwitzenden Agar auf folgende Weise: Man kocht Agarpulver (20 g) mit 1,5 Liter Fleischbrühe (hierzu 30 g NaCl und 50 g Glyzerin); nach der Lösung des Agars setzt man 10 g Traganthpulver in 100 g 80-proz. Alkohol gelöst zu, schüttelt die Mischung, kocht auf freiem Feuer einmal auf und verfährt im übrigen wie gewöhnlich.

Die geschilderten drei Nährmedien genügen zur Züchtung bei weitem der meisten Bakterienarten, sowohl was die Zusammensetzung als den Reaktionsgrad anlangt. Einzelne Bakterienarten bevorzugen jedoch eine andere Reaktion, sei es eine stärker alkalische (Cholera), oder schwach saure (Tuberkelbacillus), um zu einem ergiebigen Wachstum zu gelangen. Darauf ist bei der Einstellung der Reaktion Rücksicht zu nehmen.

Für den Cholerabacillus hat z. B. Hesse[166—171] das Optimum des Alkaleszenzgrades ermittelt. Es ist das 0,4—0,9 g kristallisierten Natriumkarbonats auf 1 l Nähragar.

Wenn aber selbst ein großer Alkaliüberschuß von den meisten Bakterien gut vertragen wird, finden auf sauer reagierenden Nährböden selbst bei schwachem Säuregrad nur die wenigsten Arten ein Fortkommen. Eine Ausnahme machen z. B. die Essigbakterien, welche erst beim Gehalt von 2 Proz. Säure wachsen.

Als Ersatz des Fleischwassers kann man eine Fleischextraktlösung benutzen, die im Mengenverhältnis von $\frac{1}{2}$—1 Proz. der Peptonkochsalzlösung zugefügt wird. Die Verarbeitung der Fleischextraktlösung zu Nährböden erfolgt genau wie die des Fleischwassers. Die Bereitung der Nährböden gestaltet sich wohl etwas einfacher; aber an Güte sind die Fleischwassernährböden überlegen. Das Fleischextrakt enthält zuweilen sehr widerstandsfähige Sporen, hat einen schwankenden Salzgehalt und verleiht dem Nährboden eine dunkle Farbe.

Man kann auch auf das aus dem Fleisch stammende Eiweiß ganz verzichten und die Peptonkochsalzlösung direkt als Nährboden verwenden. Herstellung: 10,0 g Kochsalz, 10,0 Pepton sicc. Witte auf 1 l Leitungswasser; leicht erwärmen zur Lösung des Peptons; 1 Stunde im Dampftopf kochen; filtrieren; in sterilen Gefäßen fraktioniert im Dampf sterilisieren.

Stolp[393] hat Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Sterilisatorfleischbrühe von Schlachthöfen angestellt und kommt zu dem Schluß, daß sie sich recht gut für die Verarbeitung zu Nährböden eignet.

Hart[153] hat Maggis gekörnte Fleischbrühe anstatt Fleischwasser empfohlen: 10 g gekörnte Fleischbrühe und 10 g Pepton werden mit 1 l Wasser übergossen und bis zur Lösung kochen gelassen. Nach dem Kochen Prüfen der Reaktion, Filtrieren der Lösung und weiteres Verarbeiten zu Nährböden in der üblichen Weise.

Nach den Angaben von Marx[262] wird von der Firma Merck-Darmstadt in Pulverform ein Präparat in den Handel gebracht, welches neben der eben erwähnten Maggibouillon Agar, Pepton und Salz in solchen Mengen enthält, das 42 g des Pulvers genügen, mit einem Liter Wasser einen Nähragar von der gewöhnlichen Zusammensetzung (Fleischwasser mit 1 Proz. Pepton und 2 Proz. Agar) zu erhalten. Die Vorteile dieses Präparates sind bequeme Handhabung und Dosierung und sehr leichte Löslichkeit, die wohl eine Folge der sehr feinen Pulverisierung ist. Infolgedessen genügt es, das Pulver 1 Stunde im Dampftopf zu kochen, um einen Nährboden zu erhalten, der durch ein Faltenfilter in ungewöhnlich kurzer Zeit filtriert. Die Filtration kann natürlich durch Einstellen in den Dampftopf noch beschleunigt werden. — Neben diesem Pulver, das unter dem Namen „Ragitagar" käuflich ist, wird auch für Herstellung von Bouillon noch ein Pulver angefertigt, von dem 22 g, in einem Liter Wasser gelöst, die übliche Nährbouillon ergeben. Die so gewonnenen Nährböden sind schwach alkalisch, nach Belieben können sie auch stärker alkalinisiert werden. Sie sind in bezug auf Nährstoff und Alkaleszenz so eingestellt, daß sie auch für empfindliche Bakterien, wie Streptokokken, Pneumokokken etc. ein ausgezeichnetes Nährmedium darstellen. Der 2-proz. Ragitagar ist so fest, daß er auch zur Herstellung von Ascitesagar und ähnlichen Nährböden zu verwenden ist.

Die Nachprüfung der Verwendbarkeit der Marxschen Ragitagarnährböden durch verschiedene Autoren, von denen nur Sparmberg und Amako[386] genannt seien, hat gute Resultate ergeben.

Doerr[80a] trocknet nach ähnlichen Prinzipien fertige Nährböden (Agar, Drigalskiagar [s. unten] usw.) und pulverisiert sie. Zum Gebrauch ist nur Zusatz entsprechender Mengen von Wasser und Sterilisation notwendig; beide Verfahren eignen sich speziell für fliegende Laboratorien, für Kriegslaboratorien usw.

Direkte Ersatzmittel für das Fleischwasser stellen menschliche resp. tierische Exsudate, Se- und Exkrete wie Harn, Ascites-Hydrocelenflüssigkeit, Milch usw. dar.

Milch kann direkt wie Bouillon als flüssiger Nährboden verwendet werden. Da die bei Verwendung von Vollmilch auf der Oberfläche schwimmende Fetthaut eventuell stören kann, so benutzt man Magermilch. Dieselbe wird entweder an 5—6 aufeinander folgenden Tagen je einige Minuten im Dampftopf oder durch einmaliges Erhitzen im Autoklaven bei 120° sterilisiert. Bei der Sterilisation im Autoklaven bräunt sich die Milch leicht infolge Karamelisierung des Milchzuckers. Die Milch läßt sich auch chemisch durch Chloroform sterilisieren (Sterling[390 u. 391]). Man versetzt zu dem Zweck mit Chloroform im Ueberschuß und vertreibt das Chloroform nach 14 Tagen durch höhere Temperaturen. Mit der gleichen Menge

Agar resp. Gelatine versetzt, läßt sich die Milch auch zu festen, allerdings undurchsichtigen Nährböden verarbeiten. RASKIN[327] ist die Herstellung durchsichtiger, fester Milchnährböden gelungen. Diese haben sich nicht eingebürgert, denn die Bereitung ist relativ umständlich, und sie bieten gegenüber den Fleischwassernährböden keine wesentlichen Vorteile.

Harn läßt sich als flüssiges Nährmedium, wie zur Bereitung fester, durchsichtiger Nährböden benutzen. Am besten eignet sich der phosphatarme, in nüchternem Zustand gelassene Harn. Der nach Desinfektion des Orificium urethrae entleerte Urin ist, abgesehen von der ersten Portion, die man nicht auffängt, meist steril (Prüfung durch eintägigen Aufenthalt im Brutschrank). Eventuell kann er mittels Filtration durch Kerzen oder durch einmalige $^1/_4$—$^1/_2$-stündige Sterilisation im Dampf keimfrei gemacht werden. Bei letzterem Verfahren tritt jedoch infolge der Erhitzung bereits eine Zersetzung des Harnstoffs und eine Trübung durch Phosphatausscheidung ein. Die Farbstoffe des Harns, die in geringem Grad wachstumhemmend wirken, lassen sich durch Tierkohle entfernen. Zur Bereitung fester Harnnährböden wird der Harn wie Fleischwasser verwandt (HELLER[163]). PIORKOWSKI[316] hat speziell zur Züchtung von Typhusbacillen eine Harngelatine angegeben (s. bei Typhus).

Infus resp. Dekokt von Pflanzenfresserkot, besonders von Pferdemist wird zur Züchtung von Schimmelpilzen benutzt. Bereitung: Auf 3 Ballen Pferdekot $^1/_2$ l Wasser, 1 $^1/_2$ Stunden kochen, durch Tuch filtrieren (nicht durch Papier, das sich verstopft), mit Agar resp. Gelatine versetzen, kochen, filtrieren, in sterilen Gefäßen abgefüllt sterilisieren.

Infus bzw. Dekokt von Fischsubstanzen (Eingeweide, Köpfe, Schwänze von Kabeljau und grünen Heringen) wird zur Züchtung von Leuchtbakterien verwendet (ZETTNOW).

Als Nährlösungen pflanzlichen Ursprungs finden Infuse der verschiedensten Cerealien und anderer Früchte Verwendung. Dieselben werden in analoger Weise wie Fleischwasser hergestellt und können auch zur Bereitung fester Nährböden benutzt werden. Bierwürze (mit Agar) dient als Ersatz des Fleischwassers bei der Züchtung von Hefen.

γ) Zusätze zu den Nährböden.

Für gewisse Zwecke versetzt man sowohl Bouillon wie Gelatine und Agar noch mit gewissen Zusätzen.

Zunächst sollen sie zur Erhöhung der Nährfähigkeit für einzelne anspruchsvolle Arten dienen. Eine Methode, um die Nahrungsbedürfnisse einer Bakterienart kennen zu lernen und die quantitativ und qualitativ optimale Zusammensetzung ihres Nährsubstrats zu ermitteln, rührt von BEIJERINCK[13—16] her. Er goß Platten des gewöhnlich zusammengesetzten festen Nährmediums (Gelatine oder Agar) und ließ an verschiedenen Stellen gelöste Nährsubstanzen in verschiedener Konzentration in den festen Nährboden hineindiffundieren. Er impfte dann die auf ihre Wachstumsverhältnisse zu untersuchende Bakterienart auf diese Platten. An der Stelle, wo die Bakterien am besten gediehen, hatte der Boden die für das Wachstum günstigste Zusammensetzung. Er erhielt auf diese Weise gewissermaßen eine

bildliche Darstellung der Wachstumsenergie unter gewissen Ernährungsbedingungen und bezeichnete solche Platten als „Auxanogramme", die Methode als Auxanographie.

Zusätze, mit denen man Bouillon, wie Gelatine und Agar versieht, sind ferner solche, die dazu dienen, durch chemische Umsetzungen gewisse biologische Eigenschaften der Bakterien zu demonstrieren und damit zur Differenzierung sich morphologisch und färberisch gleich verhaltender Arten beizutragen.

Endlich stellt man durch gewisse Zusätze Nährböden her, die das Wachstum einzelner in Bakteriengemischen vorhandenen Arten begünstigen oder hemmen und dadurch die Isolierung erleichtern (elektive resp. spezifische Nährböden). Die Zusätze werden meist erst hinzugefügt, wenn das Nährmedium zum Abfüllen in Gläser fertig ist. Dies geschieht aus dem Grund, um eine Zersetzung der betreffenden Substanzen bei der mit der Bereitung des Nährmediums verbundenen, langdauernden Einwirkung höherer Temperaturen zu vermeiden.

Die wichtigsten Zusätze seien im folgenden mit den zugehörigen Rezepten kurz aufgeführt.

Traubenzuckerhaltiger oder milchzuckerhaltiger Nährboden wird in der Weise hergestellt, daß den fertigen Nährmedien vor der Sterilisierung 0,3—0,5 Proz. Traubenzucker zugesetzt wird. Ein Mehr ist schädlich, da es bei zu hohem Zuckergehalt leicht infolge der Tätigkeit der Bakterien zu stärkerer Säurebildung im Nährboden kommt, wodurch das Wachstum der Keime gehemmt wird (Smith[355]). Es sei hier erwähnt, daß die mit Fleischinfus bereiteten Nährböden infolge des Gehalts an Muskelzucker (Glukose) in der Regel geringe Mengen von Zucker schon an sich enthalten (Péré[305]). Absolut zuckerfreie Gelatine und Bouillon erhält man bei Verwendung von Fleisch, dessen Glukose durch ca. zweitägige Aufbewahrung bei 10—15^0 zersetzt ist (Milchsäurebildung; Péré, Spronck). Nach Shmith ist ferner das Fleisch schlecht genährter (tuberkulöser) Rinder an sich zuckerfrei.

Die Herstellung zuckerfreien Nähragars gelingt nicht, da beim Kochen des Agar-Agars, das bekanntlich ein Kohlehydrat ist, stets geringe Mengen Zucker abgespalten werden (Beijerinck).

Der Zuckerzusatz dient erstlich zur Verbesserung des Nährmediums, dann zum Nachweis der Fähigkeit gewisser Arten CO_2 zu bilden. Durch die reduzierende Eigenschaft des Zuckers ist auch in zuckerhaltigen Nährmedien die Anaërobenzüchtung erleichtert. Zur Anaërobenzüchtung werden auch andere reduzierende Substanzen, vor allem ameisensaures Natron oder indigschwefelsaures Natron besonders zu Agar zugesetzt (gleichfalls etwa 0,5 Proz.) (näheres s. bei Anaërobenzüchtung).

Ein wesentlich besseres Wachstum verschiedener Bakterien, vor allem aber der auf den einfachen Nährböden nur äußerst kümmerlich gedeihenden Tuberkelbacillen wird durch Zusatz von ca. 5 Proz. Glyzerin erreicht.

Herstellung von Nährböden mit Zusatz von Blut.

Die Züchtung auf Blut entspricht für pathogene Bakterien am ehesten den Bedingungen ihres natürlichen Vorkommens. Dem-

entsprechend haben sich Blutbouillon (DELIUS & KOLLE[75]) und Blutagar (PFEIFFER[313]) als vorzügliche Nährmedien für gewisse pathogene Keime erwiesen, die, wie z. B. der Influenzabacillus, auf anderen künstlichen Böden überhaupt nicht gedeihen.

Das unter aseptischen Kautelen (nach gründlicher Beseitigung der zur Desinfektion verwandten Antiseptica von der betreffenden Hautstelle) entnommene Blut wird in geringen Mengen der Nährbouillon zugesetzt oder mit der Platinöse auf der Agaroberfläche verrieben. Die so vorbereiteten bluthaltigen Nährböden kommen eventuell für 24 Stunden zur Kontrolle in den Brutschrank; danach werden bakteriell verunreinigte ausgeschieden, die übrigen zur Impfung benutzt.

SCHOTTELIUS[361] gibt für die Anfertigung von Menschenblutagar die folgende Anleitung:

Man verflüssigt ein Röhrchen mit 3—6 ccm gewöhnlichen Agars und hält es bei 45—50° flüssig. Dann wird eine dünne Glaskapillare, wie sie für die Opsoninuntersuchung nach WRIGHT benutzt wird, über ganz kleiner leuchtender Flamme zur Schmelzglut erhitzt, aus der Flamme entfernt und rasch ausgezogen; die Anfangsteile des so entstandenen Kapillarfadens bilden dann 2 außerordentlich feine sterile Nadeln. Nachdem man nun die Nagelgliedseite des linken Mittel- oder Zeigefingers mit etwas Alkohol gereinigt hat, bringt man auf die Haut zwischen Nagelwurzel und Phalangealgelenk ein Tröpfchen Kollodium, das rasch zu einem Häutchen erstarrt. Hierauf führt man mit dem Arme einige Schleuderbewegungen nach unten aus, um das Blut in Hand und Fingern zu stauen, und umwickelt dann den betreffenden Finger von der Basis her rasch mit einem gewöhnlichen Leinenband bis herauf zum Nagelglied, dieses nimmt sofort die dunkelrote Farbe der Stauungshyperämie an. Nun sticht man mit einer der feinen Glasnadeln ein- oder zweimal durch das Kollodiumhäutchen in den Finger; die Stiche verursachen wegen der Feinheit des Instrumentes kaum eine Schmerzempfindung. Trotzdem quillt das Blut infolge der Stauung sofort in großen Tropfen hervor. Man lüftet nun rasch den Wattepfropf des bei 45° flüssig gehaltenen Agarröhrchens und läßt das Blut in das flüssige Nährmedium e i n t r o p f e n. Durch leichteres oder stärkeres Krümmen des umwickelten Fingers kann man die Tropfgeschwindigkeit unschwer erhöhen und so in etwa 10 Sekunden die nötigen 6—8 Tropfen Blut gewinnen. Durch Schütteln wird es dann in dem flüssigen Agar gleichmäßig verteilt. Endlich bringt man nun von diesem flüssigen Blutagar auf die Oberfläche eines gewöhnlichen Schrägagarröhrchens $^3/_4$—$1\,^1/_2$ ccm und läßt den Nährboden in wagrechter Lagerung, am besten in einer mit Sand gefüllten flachen Schale als gleichmäßige Schicht erstarren. Mit den 5 ccm flüssigen Blutagars kann man so unschwer 4—6 Blutröhrchen gewinnen. Die bluthaltige Agarschicht überzieht dann als gleichmäßige 3—5 mm starke dunkelrote Decke den Nährboden.

Besonders geeignet ist neben Menschenblut das von Tauben (Entnahme am besten aus der Flügelvene) oder Rinderblut (DIEUDONNÉscher Blutalkaliagar zur Choleradiagnose).

BERNSTEIN & EPSTEIN[19] präparierten Ochsenblut mit Formalin für Blutnährböden auf folgende Weise: 400 ccm Ochsenblut werden in eine sterile Flasche gegeben, die 30 ccm einer 1-proz. Lösung von Ammoniumoxalat in destilliertem Wasser und 0,5 ccm 40-proz. For-

malinlösung enthält. Nachdem man die Flasche 1—2 Minuten geschüttelt hat, läßt man die Mischung $^1/_2$ Stunde stehen, füllt dann das sterilisierte Blut in kleine Kolben und verdünnt mit 0,5-proz. Salzlösung auf das doppelte Volumen. Der Formalingehalt des Blutes ist jetzt 1:2400. Fügt man jetzt 1 Teil Blut zu 15 Teilen Bouillon, Agar usw., so beträgt die Formalinkonzentration im Nährboden 1:36000 und soll für die meisten Organismen unschädlich sein. Derartig präpariertes Blut bleibt, wenn es auf Eis gehalten wird, für längere Zeit brauchbar.

Cutolo[70] stellt einen Blutnährboden folgendermaßen dar:

Ochsenblut	500 g
Aqua destillata	1000 „
trockenes Pepsin	15 „
Salzsäure	15 „

Dieses Gemisch hält man 12 Stunden lang in einem Thermostaten bei einer Temperatur von 40—42° eingeschlossen, kocht es dann eine halbe Stunde lang und filtriert es. Nach Neutralisation mit Soda bis zu leicht alkalischer Reaktion kann man das Gemisch zur Herstellung von Gelatine oder Agar verwenden.

Das wirksame Prinzip des Blutes ist nach R. Pfeiffer das Hämoglobin. Dieses kann man ebenso wie Hämatogen an Stelle des Blutes verwenden.

Gewinnung des Hämoglobins: Frisches Blut wird in ein steriles Gefäß mit steriler physiologischer Kochsalzlösung eingerührt und 24 Stunden im Eisschrank sedimentiert. Der Bodensatz der roten Blutkörperchen wird noch zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen. Das Hämoglobin wird durch Schütteln der Erythrocyten mit Aether oder durch Gefrierenlassen und Wiederauftauen derselben frei gemacht; Verdunsten des Aethers. Die so dargestellte reine Hämoglobinlösung wird zum Schluß durch Kerzen filtriert.

Von dem käuflichen Hämoglobin nach Heim[158] werden 10 g mit 90 ccm Aqua dest. und 10 ccm 10-proz. Kalilauge versetzt und im Dampf sterilisiert. Zu 1 ccm dieser Mischung gibt man ca. 7 ccm Nährsubstrat.

Cantani[55] bestrich Agar statt mit Blut mit Sperma, das etwa in gleicher Weise auf das Wachstum wirkt.

Herstellung von Nährböden aus Blutserum.

Das Blutserum ist ein Nährboden, der vor allen Dingen pathogenen Bakterien vermöge der für sie günstigen, natürlichen Zusammensetzung ein ausgezeichnetes Nährsubstrat liefert und auch die Züchtung von Arten ermöglicht, die sich anderen Nährböden unvollkommen oder gar nicht anzupassen vermögen. Das Blutserum kann einmal als flüssiger Nährboden verwendet werden, dann aber benutzt man es zur Bereitung von festen Nährböden auf Grund seiner Fähigkeit, vermöge seines Eiweißgehalts bei etwa 65° zu einer festen durchsichtigen Gallerte zu erstarren. Ein Nachteil gegenüber anderen festen, durchsichtigen Nährböden beruht darauf, daß das einmal erstarrte Serum sich nicht wieder auflöst. Die Erstarrungsfähigkeit ist bei den Seris verschiedener Provenienz nicht gleich. Sehr ausgesprochen ist sie bei Rinder- und Hammelserum, das auch zu Nährböden ausgedehnte Verwendung findet.

Erhitzt man das Serum stärker, so wird es zwar undurchsichtig, aber in seiner Qualität als Nährsubstrat erleidet es keine Veränderung. Man kann es, wenn man auf die Durchsichtigkeit verzichten will, alsdann auch bequem im strömenden Dampf sterilisieren. Da sehr viele Bakterienarten auf Serum ein sehr charakteristisches Oberflächenwachstum zeigen, so fällt die Undurchsichtigkeit des auf diese Weise sterilisierten Serums weniger ins Gewicht.

Das Auffangen des Blutes zur Bereitung der Serumnährböden geschieht, wenn es möglich ist, unter aseptischen Kautelen in sterilen Gefäßen. Das Blut kommt zur Ausscheidung des Serums an einen kühlen Ort und wird, sobald die Gerinnung vollständig erfolgt ist, mit einem sterilen Glasstab von den Wänden des Gefäßes gelöst. Diese Prozedur erleichtert die Ausscheidung. Die Ausbeute beträgt etwa 100—200 ccm auf 1 l Blut. Das Serum wird mit sterilen Pipetten abgenommen und in sterilen Gefäßen flüssig aufbewahrt oder zu festen Serumböden verarbeitet. Zu dem Zweck bringt man es in Petrischalen oder in schräggestellten Reagenzgläsern in einen mit Wasser gefüllten doppelwandigen Blechkasten, in dem es bei einer Temperatur von 65° zum Erstarren gebracht wird (Fig. 55). Zur Prüfung der Sterilität kann man die Nährböden für 24 Stunden in den Brutschrank bei 37° bringen (R. Koch).

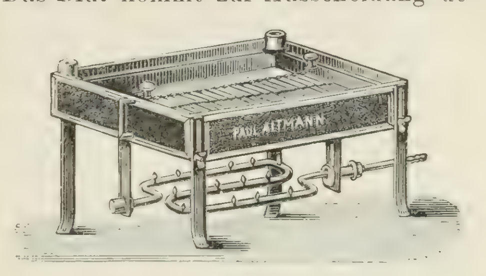


Fig. 55.

Die sterile Entnahme menschlichen Blutes geschieht durch Aderlaß oder man benutzt nach Bumms[48] Vorschlag das nach der Geburt aus dem mütterlichen Ende der Nabelschnur zu gewinnende Blut.

Die Bereitung von Serumnährböden gestaltet sich abweichend von der soeben geschilderten Methode, wenn es nicht möglich ist, das Serum steril zu erhalten. In diesen Fällen muß es nämlich vor oder nach dem Erstarren sterilisiert werden. Die Durchsichtigkeit kann gewahrt bleiben, wenn man das Serum durch keimdichte Filter filtriert oder nach Kochs (l. c.) Vorschlag 8 Tage lang fraktioniert bei 60° sterilisiert. Kirchner[204] empfiehlt, das Serum 2 Monate lang in gut verkorkten Flaschen unter Zusatz von 1—2 Proz. Chloroform in der Dunkelheit an einem kühlen Ort aufzubewahren. Die Erstarrung bei einer Temperatur von über 65° genügt alsdann, um das flüchtige Chloroform auszutreiben.

Nach den Angaben von Elschnig[87 u. 88] wird von der Firma Altmann-Berlin ein für die Herstellung von Nährböden bestimmtes getrocknetes Pferdeserum in den Handel gebracht, das, in bestimmtem Verhältnis zu Nährbouillon zugesetzt, namentlich für Streptokokken ein gutes Nährmedium liefert.

Zur Züchtung der Spirochaeta pallida wird autolysiertes Pferdeserum empfohlen (Schereschewsky[357—360], Mühlens[274], Noguchi[287] u. a.).

C. Fränkel[111 u. 112] verzichtet auf die Durchsichtigkeit und sterilisiert nach dem Erstarren bei höherer Temperatur auf die gewöhnliche Weise im strömenden Dampf.

Ein besonders für die Züchtung der Diphtheriebacillen vorteilhafter Zusatz zum Serum, das am besten vom Hammel stammt, besteht nach Löffler[246] in Traubenzuckerbouillon. Zu 3—4 Teilen Blutserum wird 1 Teil leicht alkalischer Bouillon gesetzt, die mit 1 Proz. Pepton, $^1/_2$ Proz. Kochsalz und 1 Proz. Traubenzucker hergestellt ist. Die Erstarrung muß bei 90—95° vorgenommen werden.

Zur Herstellung von Blutgelatine vermischte Koch das Serum mit gleichen Teilen Gelatine und sterilisierte fraktioniert bei 52°.

Hueppe[181] vermischte Blutserum mit 2-proz. wässeriger Agarlösung zu gleichen Teilen (oder 3 Teile Serum auf 2 Teile Agar) und erzielte so einen Serumnährboden, der in der üblichen Weise sterilisierbar ist und auch wieder verflüssigt werden kann.

Andere empfehlen, flüssiges steriles Blutserum auf 40—50° zu erwärmen und mit flüssigem, auf 40—50° abgekühltem Nähragar (3 Proz.) āā oder 1 : 2 zu vermischen.

Der Serumagar nach Tochtermann besteht aus einer Mischung von 2 Proz. wässeriger Agarlösung, 1 Proz. Pepton, 0,5 Proz. NaCl, 0,3—0,5 Proz. Traubenzucker, die mit Hammelblutserum āā oder 2 : 3 gemischt wird. Nach $1^1/_4$—$1^1/_2$-stündigem Kochen wird filtriert, in Reagenzgläser gefüllt und sterilisiert. Der Nährboden ist besonders für Diphtheriebacillen neben dem Löffler-Serum bestimmt.

Herstellung von Nährböden mit tierischen Exsudaten.

Eine ähnliche Zusammensetzung wie Blutserum haben Nährböden, die mit Hilfe seröser Exsudate (Ascites, Hydrocelen-Ovarialflüssigkeit) hergestellt sind. Die Verdünnung geschieht in gleicher Weise wie bei der Verwendung von Blutserum.

Zur Erzeugung homogener Kulturen von Tuberkelbacillen wurde von Gracowski & Nestor[110] empfohlen, diese Exsudate im Verhältnis von 20—50 Proz., je nach dem Eiweißgehalt mit Aqua dest. zu vermengen und 6 Proz. Glyzerin hinzuzufügen. Durch Kochen wird die Flüssigkeit leicht opalisierend, gerinnt aber nicht.

Cantani[55 u. 56] versetzt die albuminhaltige Flüssigkeit zu gleichen Teilen mit Glyzerin, nach mehreren Wochen wird die Mischung steril und ist dann gebrauchsfertig. Außer Ascites lassen sich in dieser Weise Urin, Eiter, Sperma, Milch, Blut etc. verwenden. Von den Mischungen, die er als Glyzerolate bezeichnet, kommen 0,5—0,75 Proz. auf ein mit Nährmedium in der gewöhnlichen Weise beschicktes Reagenzglas. Agar und Gelatine muß vorher natürlich verflüssigt werden.

Als besten Nährboden für die verschiedensten Mikroorganismen (auch Gonokokken und Meningokokken, Tuberkelbacillen) empfiehlt Cantani die folgende Zusammenstellung:

6 Teile Ascites (frisch oder aufbewahrt mit gleichen Teilen Glyzerin),
1 Teil Blutglyzerolat.

Von dieser Mischung 0,5—0,75 Proz. als Zusatz zu einem Agar- oder Bouillonröhrchen.

Poppe[321], der die Cantanischen Angaben bestätigt, stellte die Forderung auf, daß der Zusatz der Glyzerolatmischung zum Nährboden erst kurz vor der Verwendung erfolgen soll.

Auch indem man das Eiweiß der Körperflüssigkeiten in ein beim Kochen nicht fällbares Alkalialbuminat überführt, kann man mit

ihnen durchsichtige Nährböden auf folgende Weise nach KANTHAK & STEPHENS[189] herstellen.

Zu je 100 ccm des serösen Exsudats, das nicht zu eiweißreich sein darf, kommen 2 ccm 10-proz. Kalilauge, 1,5 Proz. Agar. Dazu 1,5—2 Proz. Glyzerin, Abfüllen in sterile Gläser, sterilisieren.

Hier sei auch der Nutrosenährboden von A. WASSERMANN[421 u. 422] erwähnt.

15 ccm hämoglobinfreies Schweineserum wird mit 30—50 ccm Wasser, 2—3 ccm Glyzerin, 0,8 g Nutrose gemischt und unter beständigem Schütteln 15 Minuten gekocht. Am folgenden Tage Wiederholen des Kochens. Zum Gebrauch wird die Flüssigkeit auf 50—60° erwärmt und mit 2-proz. Peptonagar von gleicher Temperatur āā gemischt. Der Nährboden ist besonders für die Fortzüchtung der Gonokokken bestimmt.

Bereitung fester Nährböden ohne Zusatz gelatinierender Substanzen.

Den meisten im voraufgehenden Teil behandelten festen Nährböden war gemeinsam die Zusammensetzung aus zwei Hauptbestandteilen, der eigentlichen Nährlösung und der die feste Konsistenz verleihenden Substanz (Gelatine oder Agar). Es gibt jedoch noch eine Reihe Nährsubstrate, die an sich eine feste Beschaffenheit haben oder durch einfache physikalische Prozesse (Erhitzen) in den festen Aggregatzustand übergeführt werden können.

Herstellung von Nährböden aus Kartoffeln.

Die Kartoffel stellt die älteste Form fester Nährböden dar (zuerst von SCHRÖTER benutzt), und kommt in gekochtem Zustand i. R. in der Form halbierter Kartoffeln, der Kartoffelscheibchen und der schräg halbierten Kartoffelzylinder zur Verwendung.

Die halbierte Kartoffel (KOCH[215]).

Gute, nicht zu kleine Kartoffeln (am geeignetsten sind Salatkartoffeln) werden mit einer Bürste unter dem Wasserleitungsstrahl gründlich gereinigt. Der in den Vertiefungen, aus denen die Keime heraustreiben („Augen"), sitzende Schmutz wird noch besonders mit Hilfe eines spitzen Messers ausgekratzt. Im übrigen ist die Schale der Kartoffel möglichst zu schonen, damit bei dem nunmehr folgenden Einlegen der Knollen in Sublimatlösung diese nicht zu leicht in das Innere der Kartoffel eindringen kann. Nach $^1/_2$—1 Stunde kommen die Kartoffeln aus der Sublimatlösung und werden $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde im Dampftopf gekocht. Nach genügender Abkühlung werden sie zwischen Daumen und Zeigefinger der linken, zuvor desinfizierten Hand an ihrem kleinsten Umfang gefaßt und mit einem sterilen Messer an dem größten Umfang durchschnitten. Die beiden noch zusammenliegenden Hälften läßt man auf dem Boden einer „feuchten Kammer" auseinander klappen, wobei sie so zu liegen kommen, daß die Schnittflächen nach oben schauen.

In der feuchten Kammer sollen die Kartoffeln vor Austrocknung und Verunreinigung geschützt werden; diese Kammern werden auf folgende Weise hergestellt. Der Boden beider Hälften einer großen Doppelschale von etwa 20 cm Durchmesser und 6—8 cm Höhe wird mit kreisrunden Filtrierpapierblättern bedeckt. Auf diese wird Sub-

limat geträufelt, bis das Fließpapier leicht damit getränkt ist. Man vermeide einen Ueberschuß von Sublimat, da sonst das an den Innenwänden der Kammer sich niederschlagende Kondenswasser auf die Kulturen herabträufeln kann, dadurch die Keimtrennung hindert und außerdem die Beobachtung stört. Stehen die beiden Schalen ineinander, so überragt die Filtrierpapierscheibe in der oberen Schale allseitig den freien Rand der unteren Schale und schließt damit keimdicht. Statt mit Hilfe der oberen Schale kann man den Verschluß der unteren vermittels einer Glasplatte erzielen. Eine hermetische Dichtung wird nach Dahmen[72] dadurch erzielt, daß man den freien Schalenrand mit einem der Länge nach aufgeschnittenen Gummischlauch umkleidet, auf den die allseitig etwas überragende Glasplatte aufgelegt wird.

Um gekochte Kartoffeln für Nährböden vorrätig zu halten, überzieht Simmonds[380] die aus dem Dampftopf entnommenen Kartoffeln nach der Abkühlung durch Eintauchen in eine Schellacklösung mit einem luftdicht abschließenden Ueberzug. Solche Kartoffeln sollen noch nach Monaten eine feuchte Schnittfläche liefern.

Kartoffelscheiben nach v. Esmarch[96 u. 97].

Die etwas umständliche Herrichtung der feuchten Kammer läßt sich umgehen, wenn man Kartoffelscheiben (nach v. Esmarch) verwendet. Gut geschälte und unter der Wasserleitung gereinigte Kartoffeln werden in Scheiben von $^1/_2$ bis 1 cm Dicke geschnitten. Diese werden in vorher sterilisierte, kleine Doppelschälchen (etwa 6 cm Durchmesser) gelegt und $^3/_4$ Stunden in den Dampftopf gestellt.

Halbierte Kartoffelzylinder nach Bolton[29], Globig[138], Roux[345 u. 346].

Um Kartoffelkulturen in Reagenzgläsern anzulegen, werden mit Hilfe eines sauberen Korkbohrers Zylinder aus Kartoffeln ausgestochen. Nachdem die Schale an beiden Enden entfernt ist, werden die Zylinder in der Diagonale durchschnitten, und die Hälften in sterilen Reagenzgläsern mit Watteverschluß im Dampftopf sterilisiert. Um eine Eintrocknung und dadurch bedingte Verfärbung der Kartoffeloberfläche zu verhindern, bringt man vor der Sterilisation einige Tropfen Wasser auf den Boden des Reagenzglases. Damit die Kartoffelstücke nicht in das Kondenswasser zu stehen kommen, kann man zunächst etwas Watte (Hueppe, Methoden) oder ein Glasstückchen (Günther, Lehrb.) auf den Boden des Reagenzglases bringen oder den unteren Teil des Röhrchens einkerben, so daß das Kartoffelstück auf der Einschnürung ruht (Roux).

Glyzerinkartoffeln stellt man sich in der Weise her, daß man gut gewaschene Kartoffelkeile in 5-proz. Glyzerinwasser einweicht und sie so in Kulturröhrchen einstellt, daß ihr unterer Rand in eine 5-proz. Glyzerinlösung eintaucht.

Anzilotti[3] kocht Kartoffelstückchen in einer 6-proz. Glyzerinlösung, die mit einer gesättigten Lösung von kohlensaurem Natron alkalisch gemacht worden ist, so lange, bis sie ganz weich und stark aufgequollen sind (ca. 20 Minuten). Verändert sich die Reaktion, so muß diese mit Natronlauge wieder hergestellt werden. Die so vorbereiteten Kartoffeln kommen in Rouxsche Gläser über 6-proz. Glyzerinbouillon. Sterilisation bei 120 Grad 20 Minuten.

Durch Mischen von Kartoffelbrei mit Gelatine und Agar lassen sich ebenfalls Nährböden herstellen, die früher besonders für die Diagnose des Typhus Verwendung gefunden haben.

Hueppe (Lehrb.) sterilisierte geriebene Kartoffeln (Kartoffelbrei) im Dampf und gab ihm einen Zusatz von Stärke, Zucker, Pepton oder Fleischextrakt. G. Wood schneidet aus Kartoffeln feine Scheiben heraus, drückt sie auf sterilisierte Glasstreifen an und bringt diese in Reagenzgläser. Sterilisation im gespannten Dampf. Auf diese Weise erhält man einen Kartoffelnährboden in durchscheinender Form.

Durch kurzes Einlegen der Kartoffelstücke in Essigsäure läßt sich die natursaure Reaktion verstärken, durch Behandeln mit Sodalösung wird sie in die alkalische übergeführt. Statt der Kartoffel lassen sich auch andere Früchte verwenden, wie z. B. die Zuckerrüben, die in gleicher Weise vorbereitet werden (Kràl).

Jurewitsch[186] hat eine Kartoffelnährbouillon speziell zur Züchtung der Tuberkelbacillen angegeben: Zerschnittene ausgeschälte Kartoffeln werden zerrieben, 500 g so erhaltener Kartoffelbrei wird mit 500 bis 1000 ccm Wasser versetzt, 1 Tag kalt aufbewahrt, geschüttelt und durch Leinwand gepreßt. Nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde wird das Infus vom Bodensatz abgegossen. — Hiermit wird ein in gewöhnlicher Weise bereitetes Fleischinfus (500 g Fleisch auf 1 l Wasser, nach 24 Stunden durch Leinwand gepreßt) zu gleichen Teilen gemischt, dazu $^1/_2$ Proz. Pepton Witte und $^1/_4$ Proz. NaCl gefügt, 1 Stunde gekocht und filtriert. — Nach weiterem Zusatz von 3 Proz. Glyzerin und gesättigter Sodalösung bis zur ausgesprochenen alkalischen Reaktion wird im Autoklav $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde sterilisiert, filtriert und nochmals sterilisiert.

Als ein Ersatz für Kartoffelnährboden wird von Heinemann[162] folgendes Nährsubstrat empfohlen: In 600 ccm Wasser werden 10 g Agar gelöst. Ferner werden in 200 ccm Wasser je 2 g von Kalium- und Natriumbiphosphat, Magnesiumsulfat, Calciumchlorid, Ammoniumlaktat und Asparagin gelöst. Beide Lösungen werden heiß miteinander gemischt; dann dem Gemisch noch 10 g Pepton zugefügt. Nach Lösung des Peptons wird filtriert und neutralisiert. Zu dem Filtrat werden 30 g gut gereinigte, fein zerriebene Stärke zugesetzt.

Aus Reisbrei (Soyka[384]), aus Makkaroniteig (Lagerheim[232]) und anderen Substanzen hat man ebenfalls feste Nährböden hergestellt. Brotbrei (2 Teile geriebenes Brot mit 1 Teil Wasser im Erlenmeyerkölbchen fraktioniert sterilisiert) ist ein vorzüglicher Nährboden zur Züchtung von Schimmelpilzen. Schill[361] züchtete auf sterilisierten angefeuchteten Oblaten.

Reiter benutzte Kokosnuß, Uyeda[412] Mannan, das aus den Wurzeln der Konjakupflanze (Conophallus Konjak) gewonnen wird, als Nährboden für Bakterien. Die Konjakutafeln werden entweder ganz sterilisiert und wie Kartoffelscheiben verwandt, oder das Mannan wird in üblicher Weise als Erstarrungsmittel zu Bouillon etc. hinzugegeben.

Herstellung von Nährböden aus Organen.

Gekochte Organe benutzte Lumière speziell zur Züchtung der Tuberkelbacillen. Auch nach Frugoni[120] bilden tierische Gewebe, besonders Lunge des Kaninchens und des Hundes, einen vorzüglichen Nährboden für Tuberkelbacillen: Nach $^3/_4$-stündigem Auskochen im

Autoklaven werden aus den Organen Prismen geschnitten, diese 1—2 Stunden in 6—8-proz. glyzerinisiertes Wasser gelegt und in Glasröhrchen nach System Roux zugerichtet, indem man sie mittels Gummideckels und durch Einführung 6—8-proz. glyzerinisierter Brühe, so daß das Stück bespült wird, vor dem Austrocknen schützt. Král[222 u. 223] fertigt aus Fleischpulver und Peptonbouillon Fleischscheiben an.

Zinno[442] fügt einem Aufguß von frischem Rinderhirn, der zur Hälfte aus Gehirnbrei und zur Hälfte aus Wasser besteht, 1 Proz. Grüblersches Pepsin und 1 Proz. Salzsäure zu und stellt das Ganze 15 Stunden in einen Thermostaten bei 40—45°. Dann läßt er es 1 Stunde lang kochen, filtriert und neutralisiert bis zu leicht alkalischer Reaktion. Mit dieser Bouillon präpariert man alsdann Agar, Gelatine etc., wie es gewöhnlich mit den anderen Kulturböden geschieht.

Ficker[101] erwärmt fein zermahlenes Hirn mit Aqua dest. āā unter stetem Umrühren zum Kochen, nach 1/4-stündigem Kochen wird koliert. Ohne zu neutralisieren wird mit einer 2,5-proz. Lösung von Agar gemischt, 3 Proz. Glyzerin hinzugefügt und sterilisiert. — Der Nährboden ist speziell für Züchtung von Tuberkelbacillen bestimmt.

Herstellung von Nährböden aus Vogeleiern.

Vogeleier (vor allem Hühnereier) kommen in toto oder auch in ihren Bestandteilen als feste und flüssige, durchsichtige und undurchsichtige Nährböden zur Verwendung.

Am einfachsten ist es, das Ei nach vorheriger Sterilisierung der Schale ohne weitere Präparation als flüssiges Nährmedium zu verwenden (Hueppe, Lehrb.). Frische Eier werden zu dem Zweck nacheinander mit warmem Seifenwasser und Sublimat gebürstet, mit sterilem destilliertem Wasser oder vorher noch mit Ammoniumsulfat abgespült. Dann wird mit ausgeglühter Nadel an einem Pol ein Loch in die Schale gestoßen und durch dieses die Impfung vermittels Platinöse vorgenommen. Ein steriler Verschluß der Impfstelle wird durch Papier mit Kollodium oder Watte oder besser durch Siegellack erzielt.

Will man das Ei ohne Schale, aber mit Schonung des Dotters benutzen, so gießt man nach Zörkendörfer[443] das Eiweiß in einen sterilen Erlenmeyerkolben, legt den Dotter vorsichtig auf die Mündung und stellt das Ganze in Eiswasser. Durch den Luftdruck wird der Dotter in den Kolben hineingetrieben, eventuell kann man durch vorsichtiges Blasen nachhelfen. Danach Watteverschluß. Sterilisation an 3 Tagen 1 bis 2 Stunden lang bei 56°. Lubenau[252 u. 253] vermischte Eigelb mit gleichen Teilen Bouillon und brachte das Gemisch bei 90° zur Erstarrung.

Langstein & Mayer[233] empfehlen das nach Koagulation von Eiereiweiß in der zurückbleibenden Lösung enthaltene Ovomukoid zu Züchtungszwecken. Das Eiklar von 5 Eiern wird in 500 ccm siedenden Wassers unter beständigem Umrühren eingetragen und nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure nochmals aufgekocht. Nach Filtration vom ausgeschiedenen Koagulum wird das Filtrat auf 200 ccm eingedampft, und nach entsprechender Alkalisierung mit Soda in Röhrchen gefüllt und im Dampf sterilisiert. Dabei gewinnt es ein Aussehen ähnlich dem der Nährbouillon.

Um den ganzen Eiinhalt als festen Nährboden zu verwenden, verfährt Wesener[428] so, daß er durch kräftiges Schütteln des frischen Hühnereies Dotter und Eiweiß zunächst gut vermischt. Dann wird der Inhalt des Eies bei 75—80° koaguliert, nach Sterilisation der Schale herausgenommen, in Scheiben zerschnitten und im Dampf sterilisiert.

Zu festen Nährböden wird auch das Eiweiß allein, und zwar in verschiedener Weise verwandt, je nachdem es sich um Herstellung durchsichtiger oder undurchsichtiger Nährböden handelt.

Wird auf die Durchsichtigkeit verzichtet, so verfährt man (Hesse[167], Sakharoff[350]) in der Weise, daß man aus gekochten, geschälten Eiern Eiweißstücke ausschneidet und diese in sterilen Reagenzgläsern mit Watteverschluß im Dampf sterilisiert. Um die Austrocknung zu verhindern, kann man zuvor etwas steriles Wasser in das Reagenzglas bringen.

Zur Bereitung durchsichtiger Eiereiweißnährböden werden von Schenk[356] sowie von dal Pozzo[322] Kibitzeier verwandt, die die Eigenschaft haben, bei Temperaturen von 75° zu einer durchsichtigen Masse zu erstarren. Man entnimmt das Eiweiß steril, vermischt es mit der gleichen Menge Wasser, sterilisiert diskontinuierlich und bringt die Masse zum Erstarren in analoger Weise wie Blutserum.

Durchsichtigkeit des Eiereiweißnährbodens läßt sich ferner durch Ueberführung des Eiweiß in Alkalialbuminat erzielen. Zu diesem Zweck kann man verschiedene Verfahren einschlagen.

Tarchanow[398] brachte Hühnereier in 10-proz. Lösung von Kalihydrat. Nach 4 Tagen wird das veränderte Eiweiß in Reagenzgläser gefüllt und zur Hälfte mit Wasser verdünnt. Dieses sirupartige Alkalialbuminat kann im Dampf sterilisiert werden, ohne fest zu werden. Nach 15 Minuten langer Einwirkung von 105° erstarrt es opaleszierend, bleibt aber noch durchscheinend. Nach 14-tägigem Liegen in der Kalilauge wird das Eiweiß fest und kann in Scheiben geschnitten als Nährboden verwandt werden.

Karlinski[190] brachte die Eier für 14 Tage in 10—20-proz. Kalilauge, nahm die Schale mit ausgeglühter Pinzette ab und schnitt das Eiweiß mit sterilem Messer in Scheiben, die in sterilen Doppelschälchen ohne weiteres als Nährboden benutzt wurden.

Rosenthal & Schulz[338] preßten frisches Eiereiweiß durch Musseline. Auf je 5 Eiweiß Zusatz von 3 ccm 1-proz. Kali- oder Natronlauge. Die Substanzen bleiben in einem Maßzylinder mit Glasstöpsel einige Stunden stehen und werden durch wiederholtes Neigen des Zylinders vermischt (Schütteln wegen störender Schaumbildung vermeiden!). Einfüllen der Mischung in sterile Reagenzgläser; Erhitzen bei 95 bis 98° im Wasserbad; dabei gerinnt das Eiweiß zu einer durchsichtigen, höchstens leicht opaleszenten Gallerte. (Temperaturerhöhung auf 100° ist zu vermeiden, weil die dann in Blasen entweichenden Wasserdämpfe die Gallerte zerreißen.) Man kann durch Ersatz eines Teiles des Wassers durch Bouillon den Nährstoffgehalt dieses Bodens erhöhen.

Der Eidotter bewirkt als Zusatz zu Agar (mehrere Oesen auf ein Röhrchen) nach Capaldi[56] eine Verbesserung des Nährbodens für viele Mikroorganismen.

Ein begünstigendes Wachstum mancher Arten auf Nährböden wird durch die Symbiose mit andern Bakterien bewirkt. Turro[406] fand

z. B. ein besonders üppiges Wachstum des Streptococcus in Kulturen, die gleichzeitig Cholera, Pyocyaneus und Milzbrand enthielten.

Zur Züchtung von Mikroorganismen in strömenden Flüssigkeiten (um die Verhältnisse im strömenden Blut nachzuahmen) hat Weleminsky[424 u. 425] einen Apparat angegeben, der im wesentlichen aus zwei auf einer wiegenden Unterlage befestigten Kolben besteht, die miteinander durch 2 Röhren so kommunizierend verbunden sind, daß jeweils die eine an der unteren Seite des einen Kolbens beginnend, an der oberen Seite des anderen endet. In den Röhren findet beim Wiegen der Kolben durch einen Motor eine ständige regelmäßige Zirkulation statt.

Während die bisher behandelten Zusätze nur eine Verbesserung des Nährbodens bezweckten, sollen andere dazu dienen, gewisse Umsetzungsprodukte der Bakterien mit dem Nährboden nachzuweisen oder fermentative und andere Eigenschaften der Bakterien zu eruieren (Näheres hierüber siehe Kap. 6).

Die speziell zur Züchtung einzelner Bakterienarten angegebenen Nährböden.

Soweit die im vorhergehenden beschriebenen Nährböden von den gewöhnlichen in ihrer Zusammensetzung abweichen, handelt es sich um Zusätze oder Ersatzmittel, die zu dem Zweck angewandt wurden, das Wachstum einer sonst schwer oder gar nicht züchtbaren Species zu erleichtern respektive zu ermöglichen, ohne daß beabsichtigt wurde, damit das Wachstum anderer Arten zu hemmen oder ganz zu hindern. So ist ein Zusatz von Blut zu Agar für das Wachstum des Influenzabacillus, ein solcher von Glyzerin für ein gutes Fortkommen des Tuberkelbacillus nötig; andere pathogene Keime werden dagegen durch diese Zusätze in ihrem Wachstum nicht gehemmt.

Das Bestreben der Bakteriologen ist aber von jeher darauf gerichtet, für die Züchtung pathogener Keime, die im Tierkörper oder an Orten ihres Vorkommens in der unbelebten Natur, häufig mit anderen Arten vermischt auftreten, spezifische Nährmedien zu finden. Das sind einerseits solche Böden, auf denen das Wachstum der gesuchten Art ausschließlich oder doch ganz überwiegend erfolgt und gerade die als Begleitbakterien in Betracht kommenden Arten keine oder nur sehr ungünstige Bedingungen ihres Fortkommens antreffen. Auf der anderen Seite beabsichtigt man neben einer partiellen Wachstumshemmung das Auftreten besonders differenter und charakteristisch aussehender Kolonieformen der verschiedenen Arten und damit Erleichterung der Isolierung.

Es ist leider für keine einzige pathogene Bakterienart bis heute ein Nährboden gefunden, der die gewünschten Ziele ganz erreicht, wenn auch manche, wie der Choleranährboden von Dieudonné, ihnen nahe kommen.

Hier seien die wichtigsten Spezialnährböden angeführt, im übrigen müssen die betreffenden Kapitel des Handbuchs eingesehen werden.

Tuberkelbacillen.

a) Hirnnährboden nach Ficker (siehe S. 410).

b) Heydenagar nach Hesse:

5 g Nährstoff Heyden wird in 50,0 ccm Wasser aufgelöst, dazu 5,0 g NaCl, 30 g Glyzerin, 10—20 g Agar, 5 ccm Normalsoda-

lösung, 950 g Aqua dest., kochen 15 Minuten, filtrieren, sterilisieren, ausgießen in Petrischalen.

c) BRUSCHETTINI[41] schlägt folgenden Nährboden vor:

Gewöhnliche Kalbfleischbouillon	100 ccm
Defibriniertes Kaninchen- oder Hundeblut	10 ,,
Eidotter	5 ,,

Auf diesem Boden entwickelt sich der Tuberkelbacillus rasch.

d) SZABOKY[397] empfiehlt folgenden Nährboden: 1 kg Lungen werden in 2 Liter Wasser gekocht, 10 g Agar, 10 g NaCl, 20 g Pepton (WITTE), 100 g Glyzerin, 10 g Traubenzucker. Kochen, Filtrieren, Einstellen auf Lackmusneutralität.

e) Verfahren nach CANTANI (siehe S. 406).

f) Verfahren nach ANZILOTTI (siehe S. 408).

g) Verfahren nach JUREWITSCH (siehe S. 409).

h) Verfahren nach LUMIÈRE und FRUGONI (siehe S. 409).

i) Die UHLENHUTHsche Methode zur Reinzüchtung der Tuberkelbacillen: 20—30 ccm Sputum werden mit 15 ccm Antiformin gemischt und die Gesamtmenge sofort auf 100 ccm aufgefüllt, so daß eine 15-proz. Antiformin-Sputummischung resultiert. Nach 2—5 Stunden werden die nicht gelösten Partikelchen herausgefischt oder die Mischung zentrifugiert, und die klare Flüssigkeit vom Bodensatz abgegossen. Dieser wird mit 10 ccm steriler 0,8-proz. Kochsalzlösung gemischt, zentrifugiert, die klare Flüssigkeit wieder abgesaugt, nochmals mit Kochsalzlösung gemischt, zentrifugiert. Von dem so erhaltenen Bodensatz werden dann je 4—5 Oesen auf mehreren Röhrchen Glyzerinagar verrieben und bei 37 Grad bebrütet.

k) K. SPENGLER[387] bringt eine große Sputumflocke in die Flamme, erwärmt bis sich das Sputum aufbläht und verimpft auf Glyzerinblutserum. Nach 8—14 Tagen wird die Kultur auf Blutglyzerinagar weiter geimpft (siehe auch f unter Diphtheriebacillen, S. 414).

l) Das ebenfalls von SPENGLER angegebene Formalinverfahren besteht in folgendem: „10 Tropfen Formalin (0,5 g) läßt man vom Schalendeckel einer Petrischale aus $^1/_2$ Stunde bei 20° auf das in der unteren Schale befindliche Sputum einwirken. Es entwickeln sich ausnahmslos Tuberkel- oder Perlsucht- oder Smegmabacillen in den Kulturen; alle übrigen Bakterien aber im Sputum sind abgetötet." Zarte Bestreuung des Sputums mit Pankreatinpulver erleichtert die Anreicherung und Züchtung. Das auf die geschilderte Weise von den Begleitbakterien befreite Material wird auf folgenden Nährboden übertragen: Nährstoff Heyden 5,0 g, Somatose 5,0 g, Chlornatrium 5,0 g, Glyzerin 30,0 g, Agar 15,0 g, Soda crystal. 2—4 g, Aqua dest. 1000 ccm.

Diphtheriebacillen.

a) LÖFFLER-Serum (siehe S. 406).

b) Serumagar nach TOCHTERMANN (siehe S. 406).

c) BOSSE[33] hat für die Züchtung der Diphtheriebacillen den DEYCKEschen Pepsin-Trypsinagar empfohlen. Seine Herstellung ist die folgende:

150 g zerkleinertes Pferdeherz
3 g frisches Pepsin WITTE-Rostock
400 ccm Aqua destillata
2 ccm 50-proz. Salzsäure

2 Tage bei 37° verdauen lassen, filtrieren, Prüfung einer Probe des Filtrates auf die Biuretreaktion, die positiv ausfallen soll, versetzen mit 3,9 g Natrium carbonicum siccum.

Herstellung einer Trypsinlösung, indem man feinzerschnittenes Schweinepankreas nach 24 Stunden Aufenthalt im Eisschrank mit 40 ccm Glyzerin und 160 ccm Aqua dest. versetzt und einige Tage extrahiert. (Nach Zusatz eines kleinen Stückchens Kampfer hält sich der ausgepreßte Saft im Eisschrank.) Von dieser Lösung werden 15 ccm obigem Filtrat zugesetzt, 6 Stunden bei 37° gehalten, sofort im Dampftopf sterilisiert und mit Salzsäure neutralisiert. —

Weiterer Zusatz von 1950 g Wasser, 6 g NaCl, 39 g Agar-Agar, 3 Stunden kochen, im Damptopf durch Watte filtrieren, auf Kölbchen füllen und sterilisieren. —

d) Glyzerinblutagar nach Mandelbaum & Heinemann[257]. Die in gewöhnlicher Weise hergestellten Glyzerin-Agarplatten werden mit Menschenblut bestrichen. (Diphtheriebacillen hell mit braungelblichem Hof, Pseudodiphtherie- und Xerosebacillen rot.)

e) Bronstein & Grünblatt[39] machten zur Differentialdiagnose der echten Diphtheriebacillen und Pseudodiphtheriebacillen von der Tatsache Gebrauch, daß der Diphtherieerreger Säure bildet, der Pseudodiphtheriebacillus dagegen nicht. Als geeigneter Indikator zum Nachweis der Säure resp. Alkalibildung in Bouillonkulturen erwies sich das von Mankowski zur Differentialdiagnose von Typhus und Coli angegebene Reagens, das die Autoren mit geringer Modifizierung der ursprünglichen Vorschrift wie folgt bereiteten: Lösung a: 2-proz. wäßrige Indigokarminlösung, Lösung b: 10,0 Säurefuchsin in 100,0 1-proz. Kalilauge gelöst. Zum Gebrauch werden 2 Teile der Lösung a und 1 Teil der Lösung b zu 22 Teilen Aqua dest. hinzugegeben. Mit dieser Mischung als Indikator wird Fleischpeptonbouillon mit $^1/_2$ Proz. Glukose bei 37° auf den Neutralpunkt eingestellt. Die Einstellung erfolgt unmittelbar vor der Endsterilisation, und die Bouillon ist möglichst frisch zu benutzen. Je 5 ccm der neutralen Bouillon werden in Reagenzgläsern mit den betreffenden Kulturen beimpft und mit einer ungeimpften Kontrolle für 24 Stunden in den Thermostaten gebracht. Nach dieser Zeit werden jedem Reagenzglas noch drei Tropfen Mankowskischen Reagens zugesetzt. Die sterile Bouillon färbt sich blau, die mit Löfflerschen Diphtheriebacillen rubinrot, die mit Pseudodiphtheriebacillen (nach einigen Minuten) grün. Nach weiteren 12 Stunden nehmen auch die Pseudodiphtheriebacillen rote Farbe an.

f) Lubenau[253] ersetzt das bei den Nährböden für die Kultur von Tuberkelbacillen und Diphtheriebacillen verwendete Serum durch Eigelb und verfährt hierbei in folgender Weise: Die Eier werden zuvor zwecks Sterilisation mit heißem Seifenwasser abgewaschen, in Alkohol gelegt, nach einiger Zeit herausgenommen und der Alkohol nach Abtropfen abgebrannt. Von dem Inhalt gelangt nur das Eigelb zur Verwendung; man gewinnt es, indem man in das Ei ein Loch schlägt, das Eiweiß ablaufen läßt, und dann gegebenenfalls unter Erweiterung der Oeffnung das Eigelb abläßt. Geringe Mengen von Eiereiweiß, die sich dem Eigelb beimischen, schaden nichts. Das Eigelb von 5—6 Eiern wird, um eine gute Verteilung untereinander und später mit der Bouillon zu erzielen, in einem Kölbchen kräftig geschüttelt; dann gibt man 100 ccm gegen Lackmus mit Soda neu-

tralisierte Fleischwasserbouillon hinzu, die für die Kultur von Diphtheriebacillen 1 Proz. Traubenzucker, für Tuberkelbacillen 3 Proz. Glyzerin enthalten muß. Nach nochmaligem Durchschütteln wird die Mischung in Röhrchen abgefüllt und im Serumapparat bei 90° durch dreimaliges 2—3-stündiges Erhitzen zum Erstarren gebracht.

Typhusbacillen.

Die folgenden Nährböden beruhen meist auf dem Prinzip, eine Differenzierung durch die Säurebildung des Colibacillus und die Alkalibildung seitens des Typhusbacillus zu erzielen.

a) Lackmusnutroseagar nach v. Drigalski & Conradi: 1,5 kg gehacktes Pferdefleisch mit 2 l Wasser 24 Stunden stehen lassen, das abgepreßte Fleischwasser 1 Stunde kochen, filtrieren; Hinzufügen von 20 g Pepton, 20 g Nutrose, 10 g NaCl, 1 Stunde kochen, filtrieren, Zusatz von 60—70 g Agar, 3 Stunden im Dampfstrom oder 1 Stunde im Autoklaven kochen, gegen Lackmuspapier schwach alkalisieren, filtrieren, $\frac{1}{2}$ Stunde kochen. Zusatz von 40—50 Grad warmer Lackmusmilchzuckerlösung (Lackmuslösung von Kahlbaum-Berlin 10 Minuten kochen, dann Zusatz von 30 g Milchzucker, 15 Minuten kochen). Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 10 Proz. wasserfreier Soda gesetzt, bis der beim Schütteln entstehende, rote Schaum blauviolett wird. Weiterer Zusatz von 20 ccm der folgenden Lösung: 0,1 g Kristallviolett B (Höchst) in 100 ccm Wasser. Ausgießen in Drigalskischalen, Trocknen, Impfen. (Typhus- und Paratyphuskolonien blau, glasig, tautropfenähnlich, Colikolonien leuchtend rot, nicht durchsichtig.)

Hagemann[146] verwendet statt des Zusatzes von Nutrose (Kaseinnatrium) und des Milchzuckers Milch, aus der diese beiden Stoffe gewonnen werden.

b) Zielleczky[411] empfiehlt folgenden Phenolphthaleinnährboden: $\frac{1}{2}$ g Phenolphthalein wird in 100 ccm einer Mischung von Wasser und Alkohol āā gelöst. Von dieser Stammlösung wird eine vor dem jemaligen Gebrauch frisch zu bereitende, 20-fache wäßrige Verdünnung hergestellt und davon werden 0,1 bis 0,5 zu je 5 ccm Bouillon, 1,0 zur gleichen Menge Agars zugesetzt, Sterilisation. Auf diesem Nährboden bewirkt Coli schon in 5 bis 8 Stunden (Bouillon) resp. 8 bis 9 Stunden (Agar) eine Entfärbung, während der Eintritt der Reaktion bei Typhus erst erheblich später (15 Stunden) erfolgte.

c) Omelianski[293 u. 294] verwendet phenolphthaleinhaltige Nährboden mit Zusatz von ameisensauren Alkalisalzen zur Differenzierung. (Typhusbacillen erst schwach rosa-gelblich, später ziegel- oder fleischrot, Colibacillen rübensaftrot).

d) Fuchsinnährboden nach Endo[90a]: 1 l 3-proz. Nähragar wird neutralisiert und mit 100 ccm 10-proz. Sodalösung alkalisiert, mit 10 g Milchzucker und 5 ccm gesättigter alkoholischer Fuchsinlösung und 25 ccm 10-proz. Natriumsulfidlösung versetzt. Der Nährboden soll in der Platte die Farbe des natürlichen Agars haben, allenfalls leicht rosa gefärbt sein. (Typhus und Paratyphus wächst farblos bis leicht rosa, Coli intensiv rot.)

Clauditz[60] und Gaethgens[127] empfehlen den Endoagar besonders in Kombination mit dem Fickerschen Anreicherungsverfahren.

Von der Firma Merck-Darmstadt sind Endotabletten zu beziehen. die gewöhnlichem Nähragar oder Ragitagar zugesetzt werden.

e) Koffeinnährboden nach Roth, Ficker, Hoffmann[342]. 100 ccm Rindfleischwasser werden mit 6 Proz. Pepton und 0,5 Proz. NaCl vermischt und mit 38,64 Proz. der zur Neutralisierung bis zur Phenolphthaleinrotfärbung nötigen Menge Normal-NaOH versetzt. 10 Minuten im Dampf sterilisiert, Zusatz von 105 ccm einer 1,2-proz. Koffeinlösung und 1,4 ccm einer 0,1-proz. Kristallviolettlösung. Nach 13-stündigem Bebrüten des beimpften Nährbodens bei 37° Aussaat auf Drigalskiagar.

f) Löfflers[250] Malachitgrün-Safranin-Reinblauagar: 1 l 3-proz. neutraler Nähragar wird mit 5 ccm Normal-NaOH, 100 ccm 10-proz. Nutroselösung vermischt und durch Absetzenlassen geklärt. Zum Gebrauch wird zu 100 ccm des verflüssigten und auf 45° abgekühlten Agars 3 ccm durch Kochen sterilisierte und filtrierte Rindergalle, 1 ccm 0,2-proz. wäßriger Lösung von „Safranin-Rein" (Dr. Grübler), 3 ccm 1-proz. wäßriger Lösung von „Reinblau doppelt konzentriert" (Höchst) und 3—4 ccm einer 0,2-proz. wäßrigen Lösung von „Malachitgrün krist. chem. Rein" (Höchst) gemischt. Ausgießen auf Platten. (Typhuskolonien blau durchscheinend, flach mit unebener Oberfläche und Metallglanz; Paratyphus B sehr ähnlich; Paratyphus A rund, glashell, bläulich; Bac. Gärtner rund, saftig, rot; Colikolonien rot oder rötlich.)

g) Vial[117] empfiehlt die Verwendung nur reiner Malachitgrünpräparate (Oxalate) und, um die Wirkung auf Typhus abzuschwächen, einen Zusatz von 1 Prozent Dextrin.

h) Peabody & Pratl[303] reichern die Typhusbacillen in folgendem Nährmedium an: Herstellung einer Bouillon aus Rindfleischwasser. Nach dem Sterilisieren zu je 100 ccm heißer Bouillon Zusatz von 10 ccm einer etwa 0,1-proz., mit sterilem Wasser hergestellten Malachitgrünlösung (die Säure des Nährbodens entspricht für 100 ccm Agar $^1/_2$ ccm Normal-NaOH) und Verteilen in Reagenzgläsern in Portionen von je 10 bis 15 ccm. Ein Faecesaufschwemmung wird bei festen Stühlen durch Aufschwemmung mit dem gleichen Volumen steriler physiologischer Kochsalzlösung gewonnen und zu einem Röhrchen Malachitgrünbouillon werden je 2 Tropfen Faecesaufschwemmung hinzugefügt. Nach 18- bis 20-stündigem Wachstum im Brutofen werden hiervon Drigalski-Conradi-Platten angelegt.

i) Verfahren von Lentz & Tietz[237 u. 238]: Auf einer Malachitgrünagarplatte, die wie bei f bereitet, aber ohne Safranin und Reinblau, mit 3 ccm Rindergalle und 1,9 ccm der 0,2-proz. Malachitgrünlösung auf 100 ccm Nutrosenähragar erfolgt die Anreicherung; 24-stündiges Bebrüten, Abschwemmen der Platte mit 10 ccm 0,8-proz. Kochsalzlösung, Aussaat auf Drigalskiagar.

k) Verfahren von Conradi: 900 ccm Wasser, 30 g Agar, 20 g Liebigs Fleischextrakt, 100 ccm einer 10-proz. wäßrigen Witte-Peptonlösung. (Der Zusatz der filtrierten und sterilisierten Peptonlösung erfolgt nach Beendigung der Sterilisation und Filtration des Agars.) Ansäuern 3 Proz. über den Phenolphthaleinneutralpunkt. Zu $1^1/_2$ l Agar werden je 10 ccm einer 1-prom. wäßrigen Lösung von Pikrinsäure (Grübler) und einer 1-prom. wäßrigen Lösung von Brillantgrün kristall. extra rein zugesetzt und nochmals sterilisiert.

(Typhus glattrandig, grün, rundlich, mit 10-facher Vergröß. deutlich körnige Struktur; Paratyphus üppiger, hellgrünlich.)

l) Verfahren von PADLEWSKY[296] u.[297]: Zu 3 Proz. Fleischagar mit 2 Proz. Pepton (schwach alkalisch) kommt 1 Proz chemisch reiner Milchzucker und 3 Proz. Ochsengalle. Abfüllen auf Kolben zu 100 ccm, 3 Tage je $^1/_2$ Stunde bei 100° sterilisieren. Ferner bereitet man

a) 1-proz. wäßrige Lösung von kristallinisch chem. reinem Malachitgrün,

b) 10-proz. wäßrige Lösung von schwefelsaurem Natrium.

Zu 100 ccm des Nährbodens werden zugesetzt: 0,5 der Lösung a. 0,75—1,0 der Lösung b, und 0,5 ccm Ochsengalle. (Typhusbacillen erst farblos, dann gelbgoldig durchscheinend, Colibacillen grün.)

m) ROTHBERGER[342a] empfiehlt zur Differenzierung von Typhus- und Colibacillen Nähragar mit Neutralrot zu vermischen HELLER[164] statt Agar Gelatine.

OLDEKOP[292] empfiehlt den folgenden Nährboden: 1,5 g Agar, 5,0 Liebigs Fleischextrakt, 2,5 Kochsalz, 500 ccm Wasser, Alkalisieren mit Soda, Hinzufügen von 1—2 ccm konz. Neutralrotlösung.

n) Verfahren von KINDBORG[202]: Neutraler, 3-proz. Fleischwasseragar wird in kleinen Portionen zu 200 ccm vorrätig gehalten. Zusatz von 5 Proz. Milchzucker, Erhitzen im Wasserbad bis völlige Lösung. Zusatz von Säurefuchsin (5 ccm einer gesättigten wäßrigen Lösung) zu 100 ccm Agar und Malachitgrün Ia (4 ccm einer Normallösung von 1:120).

o) WERBITZKI[427] und MC. WEENIE[426] setzen zum Nährsubstrat Chinagrün, das die Entwickelung der Colibakterien beinahe völlig hemmt.

p) BERNSTEIN[18] setzte zwecks Differenzierung der Typhus- und Colibakterien Kohlehydrate zum Nährboden.

q) BITTER[25] empfiehlt eine Kombination von Chinablau und Malachitgrün-Zusatz.

r) HAMMERSCHMIDT[119] reichert die Typhusbacillen mit Kreosolwasser an.

s) FICHTNER[103] stellt den Drigalskiagar mit 2 Proz. Agar her, nimmt keine Nutrose und setzt anstatt Lackmustinktur auf 100 g Nähragar 0,04 Arolithmin.

t) SCHUHMACHER[371] kombiniert ein ENDO-Malachit-Plattenverfahren mit dem CONRADIschen Brillantgrünpikrinsäure-Agar.

u) WIENS[430] empfiehlt zur Anreicherung der Typhusbacillen ein Dextrose-Peptonwasser.

v) GUTH[143] bevorzugt einen Laktose-Fleischwasseragar mit Alizarinzusatz, auf dem Säurebildner eine Gelbfärbung bewirken, Typhusbacillen blaue Kolonien bilden.

w) PIORKOWSKI[316—317] differenziert Typhusbacillen vom Bac. faecalis alcaligenes mit Harngelatine.

KRAUSE[221] hat den PIORKOWSKIschen Harn-Gelatinenährboden in folgender Weise verbessert: 1 Teil 3-proz. Peptonfleischwasseragar und 2 Teile 20-proz. Fleischwassergelatine, beide mit 0,7 Proz. Kochsalzgehalt, werden in einem Kolben gut gemischt, bei 70 bis 80 Grad auf dem Wasserbade auf ihre Reaktion austitriert und bis zu dem gewünschten Reaktionsgrad durch Zusatz von Normal-Milchsäure resp. Normal-Natronlauge gebracht. Zusatz von 2,5 Proz. reinen,

in möglichst wenig Wasser gelösten Harnstoffs und Einfüllen von je 10 ccm in Reagenzgläser. Sterilisation 15 Minuten lang und nochmalige Herstellung der Reaktion. Die Verflüssigung zum Plattengießen erfolgt wegen des Harnstoffgehalts möglichst schonend durch Einstellen der Röhrchen für 2 bis 3 Minuten in kochendes Wasser. Die bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank erstarrten Platten werden bei 35 bis 37 Grad bebrütet. (Tiefliegende Typhuskolonien schimmernd grau, ältere Kolonien bräunlich. Colikolonien runder, grobgekörnter, größer und dunkler als die von Typhus.)

x) Um Pseudotyphusbacillen und Colibakterien von Typhusbacillen zu trennen, läßt Trapani[403] reines neutrales Glyzerin 48 Stunden bei Zimmertemperatur auf die Bakterien einwirken. Die Pseudotyphusbacillen und Colibakterien bleiben unbeeinflußt, während die Entwickelung der Typhusbacillen gehemmt wird.

y) Nieter[285] empfiehlt zur Erkennung des Metatyphus den von Mandelbaum angegebenen Glyzerinblutagar: 5 ccm 6-proz. Glyzerinagar wird mit 2 ccm defibrinierten Menschenblutes (auch Kaninchen- und Hammelblut gibt gute Resultate) gemischt und in Platten gegossen. Bei Metatyphus sehr schwache oder keine Umwandlung des Hämoglobins, bei Typhus, Paratyphus, Coli ausgesprochen schwärzliche Verfärbung. Bei Zusatz von einigen Tropfen Rosolsäure wächst Typhus gelb, Metatyphus rot.

z) Das Chatterjee[58]-Verfahren verwertet die Erscheinung, daß sich beim Wachstum des Typhus und Colibacillus Stoffe bilden, die eine weitere Entwickelung des artgleichen Keimes hemmen: 3—4 Tage alte Typhuskulturen werden mit steriler NaCl-Lösung abgeschwemmt, die von der Kultur befreite Agaroberfläche wird wieder beimpft: sämtliche Bakterien wachsen, nur nicht der Typhusbacillus.

aa) Hirschbruch & Schwer[176] verwenden den v. Drigalski-Conradiagar in folgender Modifikation: 20 g Agar, 10 g Liebigs Fleischextrakt, 10 g Pepton, 5 g Kochsalz werden mit 1000 ccm Leitungswasser $2^1/_2$ Stunden gekocht, filtriert und wieder eine halbe Stunde gekocht. Nach Zusatz von 15 g Milchzucker wird $^1/_4$ Stunde gekocht und soweit alkalisiert, daß die Blaufärbung von rotem Lackmuspapier deutlich, etwas tiefere Bläuung von blauem Lackmuspapier gerade bemerkbar ist. Weiter Zusatz von 130 ccm Lackmuslösung, die $^1/_2$ Stunde gekocht hat, und von 10 ccm heißen sterilen dest. Wassers. An Stelle der Lackmuslösung benutzten Hirschbruch & Schwer später den Farbstoff des Lackmus, das Azolithmin.

Eine Differenzierung von Typhus- und Colibakterien kann ferner durch Beimpfung von Petruschkys Lackmusmolke vorgenommen werden. Ihre Herstellung geschieht folgendermaßen: Ausfällen des Kaseins aus frischer Milch durch schwaches Ansäuern mit verdünnter Salzsäure, Kochen des Filtrates, nochmaliges Filtrieren und Vermischen der neutralisierten Flüssigkeit mit Lackmuslösung. (Colibakterien produzieren in 48 Stunden aus 10 ccm Molke 8 ccm $^1/_{10}$ Normalsäure, Typhusbacillen nicht über 3,0. — Rotfärbung und Trübung bei Coli, rötlich-violette Färbung und Klarbleiben bei Typhus, Blaufärbung bei Bact. alcaligenes.)

bb) Der Nährboden von Barsiekow[9] besteht aus Nutrose und Milchzucker āā 1,0, NaCl 0,5, Aqua dest. 100,0 und einem Zusatz von Lackmus. (Colibakterien zeigen starke Säurebildung, Typhus und Dysenterie nicht.) Ersetzt man Milchzucker durch Traubenzucker,

so ist zwischen Coli und Typhus kein Unterschied zu bemerken: beide zeigen starke, Dysenterie schwache Säurebildung und keine Gerinnung (Klopstock[214]).

Hetsch[172] empfiehlt unter Benutzung der von Barsiekow und Klopstock angegebenen Prinzipien einen Mannit- und Maltosennährboden, der wie folgt hergestellt wird: 10 g Nutrose werden mit 5 g Kochsalz und 1 Liter dest. Wasser 2 Stunden lang gekocht, außerdem werden 5 g Lackmuslösung mit 20 g Mannit, beziehungsweise 25 g Maltose, 10 Minuten lang gekocht, beide Lösungen läßt man auf ca. 50 Grad abkühlen, mischt sie gut miteinander, füllt sie in sterile Reagenzgläser und sterilisiert 15 Minuten. Der Mannitnutrosenährboden hat eine bläulich-violette, der Maltosenutrosenährboden eine mehr rot-violette Farbe. Nach 24-stündigem Wachstum im Gärungskölbchen Prüfen auf Säure bzw. Alkalibildung, Gasbildung, Koagulation des Kaseins der Nutrose.

Zur Isolierung der Typhusbacillen aus dem Blut benutzt Conradi[63] sterile Rindergalle: 0,5 ccm Patientenblut wird in 1 ccm mit 10 Proz. Pepton und 10 Proz. Glyzerin versetzter Rindergalle aufgefangen (Typhusgallenröhren bei Lautenschläger-Berlin erhältlich). Nach ca. 24 Stunden Aussaat auf Drigalski- oder Endoplatten.

Kayser[195—198] mischt 2,5 ccm Patientenblut mit 5 ccm bei 110° sterilisierter Rindergalle (ohne jeden Zusatz). Bebrütung bei 37° und Aussaat (Typhusgallenröhren bei der Firma Merck-Darmstadt erhältlich).

Fornet[106], Sachs-Müke[349] verteilt in der Kayserschen Gallenröhre Blutgerinnsel.

Kirstein[205 u. 206] mischt den Blutkuchen in 5 ccm sterilisierter Rindergalle, der 0,1—0,3 ccm Trypsin-Glyzerinlösung (Dr. Grübler-Leipzig) zugesetzt ist.

Schüffner[369] setzt die Galle dem Nährboden selbst zu: Bouillon und Rindergalle wird zu gleichen Teilen vermischt, mit 2 Proz. Agar, 1½ Proz. Gelatine, 1 Proz. Pepton, 1 Proz. Nutrose, 1 Proz. Traubenzucker, ½ Proz. NaCl versetzt und schwach alkalisiert. Zu 15 ccm dieser Mischung wird 1½ ccm Blut hinzugefügt und in Platten ausgegossen.

Meyerstein[269—271] verwendet anstatt Galle gallensaure Salze zur Anreicherung: 1—2 Messerspitzen Natr. glycocholicum werden in sterilem Reagenzglas mit 2—4 ccm Blut gemischt und 12—16 Stunden bebrütet, hierauf Aussaat (in Ampullen mit Glyzerin āā vermischt, von der Firma Kahlbaum-Berlin in den Handel gebracht, hiervon 4—5 Tropfen auf 2—3 ccm Blut).

Roosen-Runge[339 u. 340] setzt das Gallensalz direkt zum Nährboden: 1 l Bouillon von 0,5 kg Ochsenfleisch wird mit 20 g Agar, 10 g Pepton, 5 g Natriumchlorid und 10 g Natr. glykoch. vermischt und schwach alkalisiert.

Fritz Meyer[268] reichert in Bouillon an, Gildemeister[134] in destilliertem Wasser.

Müller und Gräf[278] konnten feststellen, daß die Typhusbakterien innerhalb des Blutgerinnsels vor Schädigung bewahrt bleiben und verrieben daher die eingesandten verdächtigen Blutgerinnsel direkt auf Lackmus-Milchzuckeragar.

Kier-Petersen und Kirstinn Björnsen[201] züchten im Blut befindliche Typhusbacillen auf folgenden Nährböden: 2 Proz. Peptonlösung, $1^1/_2$ Proz. oxalsaures Natron, 2 Proz. weinsaures Natron und 5 Proz. Glyzerin (100 ccm auf 10 ccm Blut).

Die Isolierung von Typhusbacillen aus Roseolen geschieht nach Reinigen der Haut mit Alkohol und Aether und leichten Einschnitt in die Roseole mittelst feinen Messers. Noch vor Austritt von Blut wird etwas Gewebssaft abgeschabt und in Bouillon übertragen. Die Identifizierung der gewachsenen Bacillen geschieht in üblicher Weise. Stets sollen mehrere und nur frische Roseolen untersucht werden.

Cholerabacillen.

Zur Anreicherung verwendet man Peptonwasser: 1—2 Proz. Pepton, $^1/_2$—1 Proz. Kochsalz in 100 ccm Aqua dest.

Heim[157 u. 158] benutzte als Nährflüssigkeit ein Blutdekokt, das sich sowohl für das Anreicherungsverfahren in Flüssigkeiten wie zur Züchtung der Cholerabakterien überhaupt gut eignet. Blutkuchen oder Gesamtblut wird mit der gleichen Menge Wasser in den Dampftopf gebracht, heiß durch ein Tuch koliert und filtriert. Die so gewonnene Nährflüssigkeit besitzt schwach alkalische Reaktion; Sterilisation diskontinuierlich oder im Autoklaven; die Nährflüssigkeit wird mit Agar oder Gelatine (in diesem Falle nochmalige Alkalisierung) zu festen Nährböden weiter verarbeitet. Zusatz von 50 ccm Blutdekokt zu 200 ccm Wasser mit 4 g Pepton und 2 g Kochsalz bewirkt ein stärkeres Wachstum eingeimpfter Choleravibrionen als die einfache Peptonwasserkochsalzlösung.

Der Dieudonnésche[77 u. 78, 95] Blutalkaliagar: defibriniertes Rinderblut mit gleichen Teilen Normalkalilauge vermischt, wird $^1/_2$ Stunde in Dampf sterilisiert. Hiervon 30 Teile zu 70 Teilen gewöhnlichen neutralen Nähragars hinzugefügt und in Schalen ausgegossen (Choleravibrionen wachsen üppig, Coli schwach oder gar nicht).

Hachla und Holobut[144] ziehen das Blut von Schweinen und Pferden für die Herstellung dieses Agars vor.

Pergola[307 u. 308] empfiehlt Blutalkali*gelatine*.

Besser[20] benutzt zum Choleranachweis einen Drigalski-Conradiagar ohne Nutrose und mit nur 2 Proz. Agargehalt.

Crendiropoulo und Panayotatou[69] verwenden alkalischen Peptonagar. Ottolenghi[295] hebt die Wachstum befördernde Wirkung der Ochsengalle für Choleravibrionen hervor.

Prausnitz[324] zieht zur Differenzierung von Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen eine 10-proz. Aufschwemmung von Hammelblut in Fleischextraktagar heran.

Ein sehr charakteristisches Wachstum zeigen die Choleravibrionen auch auf der Deykeschen Alkalialbuminatgelatine (zit. nach Abel). Alkalialbuminat von E. Merck-Darmstadt zu beziehen oder folgendermaßen herzustellen: 1 kg feingehacktes fettfreies Kalbfleisch 48 Stunden mit 1200 ccm 3-proz. KOH bei 37°, dann einige Stunden bei 60 bis 70° halten. Saft abfiltrieren und mit verdünnter HCl versetzen, bis keine Fällung mehr entsteht. Den abfiltrierten Niederschlag in soviel konzentrierter Sodalösung, daß die Lösung schwach alkalisch wird, im Dampfstrom lösen. Lösung eindampfen. Rückstand bei 100° zu Pulver trocknen. 2—3 g dieses Pulvers oder des käuflichen A. ist

zu verarbeiten mit 1 g Pepton, 1 g NaCl, 10—15 g Gelatine und 100 g Aq. zu Nährgelatine. Neutralisieren mit HCl, alkalisieren mit $^2/_3$ Proz. kristall. Soda.

Meningokokken.

Ascitesagar, Serumagar, Blutagar, Löfflerserum (siehe oben).

Kutscher[230] stellte aus menschlicher Placenta, Rinderserum und Traubenzucker ein dem Ascitesagar gleichwertiges Nährsubstrat her.

Conradi[66] zentrifugiert die bei der Lumbalpunktion gewonnene Flüssigkeit, erwärmt den flüssigen klaren Teil des Zentrifugates auf 45°, mischt mit 3 Teilen gleichwarmen schwach alkalischen Nähragars, gießt Platten und besät mit dem Bodensatz des Zentrifugates.

Kalberlah[187] fängt die Spinalflüssigkeit in Löfflerserum, Bruynoghe[44] in Nährbouillon auf.

Esch[94] empfiehlt Hammelblut-Maltose-Ascitesagar: 60 ccm Peptonagar (1 Proz. Pepton) wird nach Abkühlung auf 50° mit 20 ccm sterilen defibrinierten Hammelblutes, 10 ccm Ascitesflüssigkeit, 4 ccm Maltosebouillon (1 g Maltose, 3 ccm Bouillon) gemischt.

Gonokokken.

Menschenblutserum nach Bumm (siehe oben).

Menschenblutserumagar nach Wertheim[427a u. b]: 1 ccm flüssiges Menschenblutserum wird mit dem Inhalt eines Agarröhrchens gemischt.

Ascitesagar nach Kiefer[201a]: Mischung von neutralem Fleischwasser-Glyzerinagar (3,5 Proz. Agar, 5 Proz. Pepton, 2 Proz. Glyzerin, 0,5 Proz. NaCl) mit gleichen Teilen Ascitesflüssigkeit.

Abel bestreicht gewöhnlichen Agar mit wenig aus einer desinfizierten Fingerkuppe gewonnenem Blut.

Nährboden nach Cantani (S. 406) und nach Wassermann (S. 407).

Vannod[413 u. 411] empfiehlt die folgende Modifikation des Wassermannschen Schweineserumagars: Anstatt 30—35 ccm Wasser mit 15 ccm Serum zu vermischen, verdünnt Vannod 15 ccm Serum mit 40 bis 50 Teilen Wasser. Zur Mischung werden nach Umschütteln 3 ccm Glyzerin und 1 ccm Nutrose gegeben, und dann kocht man das Ganze auf.

Nährboden nach Piorkowski[318]: 1 l frische Milch wird mit 5 ccm verdünnter Salzsäure 1 : 4 versetzt, bei 37° bis zur Ausfällung des Kaseins aufbewahrt, filtrieren, mit 10 Proz. Sodalösung neutralisieren; 2 Stunden im Dampftopf kochen, neutralisieren, filtrieren, 1 Stunde bei 100° sterilisieren. Die Mischung wird mit gleichen Teilen oder 2 Teilen 3-proz. Nähragars vermischt.

Lipschütz[244] stellt in folgender Weise einen einfachen Gonokokkennährboden her: In einem größeren Glaskolben wird eine 2-proz. Lösung von Eiereiweiß in Leitungswasser bereitet und mit 20 ccm einer $^1/_{10}$ Normallauge pro 100,0 der Lösung versetzt, eine halbe Stunde stehen gelassen und während dieser Zeit öfters umgeschüttelt, hierauf im Erlenmeyerschen Kölbchen in Mengen von 30—50 ccm filtriert und sterilisiert: Die Reaktion ist mit empfindlichem Lackmuspapier deutlich alkalisch. Diese Eiereiweißlösung wird dem verflüs-

sigten und wieder abgekühlten Agar oder gewöhnlicher Bouillon im Verhältnis von 1:2 oder 3 zugesetzt.

Bruschettini und Ansaldo[42 u. 43] setzen zu 10 ccm Glyzerinbouillon 1 Tropfen defibrinierten Blutes oder 1 Tropfen frischen Hühnereiweißes oder Eigelb.

Nakao Abe[2] verwendet an Stelle von Ascites und Serum Rindfleischwasserfiltrat.

K. Thalmann[402] benutzt zur Züchtung der Gonokokken gewöhnlichen Fleischwasseragar und Bouillon, der er etwa $^2/_3$ bis $^3/_4$ der zur Phenolphthalein-Neutralisierung notwendigen Natronlösung zusetzt. Vannod, Brongersma und van de Velde[38] hatten gleichfalls gute Resultate.

Vannod[213 u. 214] empfiehlt als flüssigen Nährboden: 1 Teil einer auf den vierten Teil eingekochten, nicht peptonisierten Kalbsbouillon, gemischt mit 3 Teilen Ascites.

Rothe[344] benutzt zur Differenzierung der Gonokokken und Meningokokken verschiedene Zuckernährböden: Gonokokken vergären nur Dextrose, Meningokokken auch Maltose.

Keuchhustenbacillus.

Nährboden nach Bordet und Gengou[32, 212, 378]: Zu 200 ccm 4-proz. Glyzerinwassers werden 100 g zerschnittene Kartoffeln hinzugefügt, $^1/_4$ Stunde im Autoklaven bei 115° gelassen und durch Leinwand oder Glaswatte filtriert. 50 ccm dieser Mischung werden mit 150 ccm 0,6-proz. Kochsalzlösung und 5 g Agar versetzt. Der fertige Agar wird zu je 2—3 ccm auf Reagenzgläser verteilt und sterilisiert; zu dem auf 60° abgekühlten Nährboden wird die gleiche Menge defibriniertes steriles Menschen-, Kaninchen- oder Hundeblut gemischt.

Streptokokken.

Zur Differenzierung von Streptokokken verwenden Gordon[139], Salomon u. a. Kohlehydratagar.

Salomon[351] löst zu diesem Zweck 10 Proz. Kohlehydrate in Lackmustinktur, von welcher dann 1,5 ccm mit 10 ccm 3-proz. Nähragars gemischt werden; zu der 58° warmen Mischung kommen noch 5 ccm gleichwarmer Ascitesflüssigkeit, so daß schließlich stets 1-proz. Kohlehydratlösungen vorliegen. Das schwer lösliche Dulcit wird in Substanz, Inulin und Amylum solubile als Emulsion zugefügt.

Schottmüller[365], Loening[251], Boxer[35] benutzen den Blutagar zur Differenzierung. (Ueber die Bestimmung der Virulenz mit Hilfe von Blutagar vgl. Kap. 6.)

Pneumokokken.

Wiens[429 u. 430] reichert die Pneumokokken in 10-proz. leicht alkalischen Peptonwasser an, das 1 Proz. Dextrose enthält. Auf 10 ccm der Flüssigkeit kommt 1 ccm Blut, nach 24—48-stündigem Bebrüten wird das Sediment auf Agarplatten ausgegossen.

Elschnig[87 u. 88] hat das von Römer empfohlene Anreicherungsverfahren mit Serumbouillon in der Weise modifiziert, daß er Pferdeserum im Vakuum eintrocknen und in Ampullen einschmelzen ließ. Zum Gebrauch wird gewöhnliche Bouillon mit dem Serum gemischt.

Sehr üppiges Wachstum erzielt man auch durch Zusatz steriler Kreide zur Nährbouillon, die die entstehende Säure abstumpft.

Züchtung der Spirochäten, speziell der Spirochaete pallida.

SCHERESCHEWSKI [357–360], MÜHLENS [275], HOFFMANN u. a. züchteten auf autolysiertem Pferdeserum.

VOLPINO & FONTANA [418] erzielten dadurch eine reichliche Vermehrung der Spirochäten in kranken Gewebsstücken, daß sie kleine Stücke von feuchten Papeln oder von Primäraffekten lebender Individuen ausschnitten und bei 37° in verschiedene Flüssigkeiten brachten: Steriles menschliches Blut; dasselbe mit Zusatz von Natroncitratlösung; Blutserum; Ascites-Flüssigkeit; diese mit 20-proz. Fischleim versetzt; durch Kochen von Kalbsfüßen enthaltene Gelatine; mit Traubenzucker versetzte Kalbsgelatine.

Reinzüchtung der Spirochaete pallida nach NOGUCHI [287]. Kaninchenserumwasser (1 Teil Serum, 3 Teile Wasser) mit Zusatz von Stückchen frischer Niere oder Hoden von Kaninchen wird mit 3 cm hoher Schicht von sterilem flüssigen Paraffinöl überschichtet. Die Kultur findet anaërob statt und darf 2 Wochen nicht unterbrochen werden.

Konservierung der Nährböden.

Um beim Aufbewahren der fertigen Nährböden in Kolben eine Wasserverdunstung aus den Nährböden zu verhüten, hat BURRI einen von STUTZER [396] konstruierten Gummiverschluß beschrieben. Er besteht aus einer Gummikappe mit einem ventilartig wirkenden engen Schlitz. Man bringt diesen Gummiverschluß vor dem Sterilisieren auf das Reagenzglas oder den Kolben. Beim Sterilisieren öffnet sich nun infolge der Luftausdehnung das Ventil und läßt den Wasserdampf entweichen. Beim Erkalten entsteht durch Verdichten des Wasserdampfes in der Flasche ein Vakuum und die atmosphärische Luft drückt den Verschluß fest auf den Flaschenhals, so daß das Ventil luftdicht geschlossen ist.

LÖFFLER füllt die fertigen Nährböden in Flaschen mit engem Hals, die mit einem Verschluß versehen sind, der dem bei Bierflaschen gebräuchlichen entspricht.

Der Verschluß der Kulturröhrchen geschieht in der Regel durch Wattepfropfen; speziell für Tuberkelbacillenkulturen auf Glyzerinkartoffel wird nach FLÜGGE ein helmartiger Verschluß verwendet, der dem geschliffenen oberen Rande des Kulturröhrchens aufgesetzt wird und einen dauernden Luftzutritt durch die kleine mit Wattepfröpfchen versehene Oeffnung des hohlen helmspitzenartigen Endes gestattet.

Um Kulturröhrchen längere Zeit vor dem Eintrocknen zu schützen, benutzt GLAGE [136] zum Verschluß sogenanntes „fusible Metall“ (zu beziehen von KRAUTH, Hamburg). Diese Masse wird wie Siegellack mittels der Flamme des Bunsenbrenners geschmolzen, und die abschmelzenden Tropfen werden aus einer Höhe von $^1/_4$—$^1/_2$ m auf eine Glasplatte fallen gelassen, wo sich jeder Tropfen unter Erstarren in eine etwa markgroße Metallscheibe verwandelt. Nachdem man den Wattepfropf in das Reagenzglas etwas hineingeschoben hat, werden diese Scheiben auf die Oeffnung des Reagenzglases aufgelegt.

Der die Glaswand überragende Rand der Metallscheibe wird zum leichten Schmelzen gebracht, wobei er sich allseitig genau an die Wand des Glases anlegt, darauf schnell erstarrt und damit einen vollständigen Verschluß bildet. Zum Oeffnen des Glases genügt es, einfach die Metallkappe kräftig umzudrehen. Der Schutz vor dem Eintrocknen mittels dieses Verschlusses währt mehrere Monate.

Chatterjee [59] ersetzt die Wattepfröpfe durch ein zweites weiteres, über das erste gestülpte Reagenzglas, ein Verschluß, der sich besonders für das heiße Klima eignet und eine Verunreinigung der Kultur von außen verhindert.

Caulfeild [57] läßt den Hals von Flaschen für die Nährsubstrate etwas einschnüren und bewirkt den Abschluß durch eine hier aufgelegte Glaskugel, ein Wattebausch verschließt das Ganze.

Bei Petrischalen wird nach Reiner-Müller das Paraffin oder eine Mischung gleicher Teile weißen Wachses und wasserfreien Lanolins in den Zwischenraum der Schalen, in dem man vorher eine Schnur mit herausragenden Enden gelegt hat, eingegossen.

Methoden der Verwendung der Nährböden zur Isolierung und Züchtung der Bakterien.

Die im vorhergehenden in ihrer Bereitung geschilderten Nährböden werden nun zur Isolierung und Züchtung der Keime benutzt. Dieselbe gelingt, wie später gezeigt werden soll, sicher und relativ einfach bei Verwendung der von Koch (1881) eingeführten festen, durchsichtigen Nährböden (Gelatine und Agar). Ursprünglich aber, solange man auf flüssige Nährböden angewiesen, waren die Methoden der Isolierung außerordentlich zeitraubend und mühsam.

I. Methoden der Reinzüchtung auf flüssigen Nährböden.

a) Massenkultur.

Die ersten Reinkulturen von Mikroorganismen wurden von Pasteur [298 u. 299] (1857) und Cohn [61] erzielt. Als Ausgangsmaterial dienten „Massenkulturen". In bakterienhaltigen Flüssigkeiten sind bei dem Antagonismus verschiedener Arten einzelne Species im Kampf ums Dasein überlegen. Diese werden schließlich die Oberhand über andere gewinnen, und wenn man dann Spuren der Ausgangsflüssigkeit in eine neue Nährflüssigkeit überträgt, so besteht die Wahrscheinlichkeit, zumal wenn hier die ursprünglichen Lebensbedingungen vorliegen, eine Reinkultur zu bekommen.

Klebs [210] (Methode der fraktionierten Kultur) nahm eine Spur des Materials aus einer bakterienhaltigen Flüssigkeit mittels einer Kapillare, brachte das Material in sterile Nährlösung und wiederholte diesen Prozeß mehrere Male, bis er eventuell diejenigen Bakterien rein erhielt, die in der Ursprungsflüssigkeit in überwiegender Menge vorhanden waren.

Auf diese Weise kann man wohl zur Züchtung einer einzelnen Art kommen, aber es ist nicht gesagt, daß diese die ursprünglich für die Reinzüchtung bestimmte war; und es ist schwer, bei nachträglicher Verunreinigung wieder die ursprüngliche Art rein zu erhalten.

Leichter gelingt die Isolierung sporenhaltiger Bakterien, die zuerst Roberts [333] erreicht hat. Da Sporen im Gegensatz zu den vegetativen

Formen hohe Hitze gerade vertragen, so kann man sie durch die Erhitzungsmethode wohl von diesen trennen, aber sobald im Ausgangsmaterial ein Gemisch von verschiedenen, sporenhaltigen Bakterien enthalten ist, läßt die Methode schon wieder im Stich.

b) Die Reinkultur von einem Keim aus. (Verdünnungsmethode.)

Brefeld[37] und in gleicher Weise Klebs gelang es dann, Reinkulturen, von einem einzigen Keim ausgehend, zu erzielen. Brefeld mischte das schimmelpilzhaltige Ausgangsmaterial so stark mit Wasser oder Nährflüssigkeit, bis in einem auf den Objektträger gebrachten Tröpfchen sich nur noch ein oder zwei Keime befanden. Dazu setzte er einen Tropfen Nährlösung, schützte den Kulturtropfen durch Anwendung hohlgeschliffener Objektträger vor der Verdunstung oder gab geringe Menge Gelatine zu, wodurch gleichfalls eine weitere Entwickelung des eingebrachten Keims gewährleistet wurde.

Die Reinzüchtung von Bakterien auf Grund des Brefeldschen Prinzips der Verdünnung gelang zuerst Lister[245]. Er verdünnte soweit, daß ein oder zwei Tropfen der Verdünnung noch gerade einen Keim enthielten. Mit diesen Mengen impfte er sterile Nährlösungen und hatte so die Möglichkeit, in einer Reihe von Fällen nur einen Keim zu übertragen oder unter mehreren auch einmal Keime einer Art und so Reinkulturen zu erzielen. Aber eine Sicherheit, daß nicht mehrere verschiedenartige Keime verimpft wurden, bestand nicht. Die Schwierigkeit steigerte sich natürlich, je mehr Arten in einem Gemisch vorhanden waren, und wuchs ins Unendliche, wenn es galt, alle Arten eines Gemisches zu isolieren.

Ein dem hohlgeschliffenen Objektträger ähnlicher Apparat, der es gestattet, aus dem hängenden Tropfen einen einzigen Keim herauszunehmen und von diesem ausgehend eine Reinkultur zu gewinnen, ist von Schouten[366 u. 367] angegeben. Man bringt das starkverdünnte, bakterienhaltige Material auf ein Deckgläschen und in die Nähe einen Tropfen einer Nährlösung. Das Deckgläschen wird umgekehrt über eine feuchte Kammer gestülpt, in die von außen verschiebbar zwei sehr feine Glasnadeln hineinragen. Man kann unter Kontrolle des Mikroskops mit der einen Glasnadel einen Keim aus dem Tropfen herausfischen und ihn mit Hilfe der anderen Nadel in den Nährmaterialtropfen überführen.

Das Burrische Tuscheverfahren s. S. 131.

c) Kultur in Kapillaren.

Den Uebergang zur Reinzüchtung auf festen Nährsubstraten bildet die Kultur in Kapillaren von Salomonsen[352 u. 353]. Im bakterienhaltigen Blut entwickeln sich außerhalb des Körpers die verschiedenen Keime an verschiedenen Stellen und eine Vermischung findet wegen der Dickflüssigkeit des Blutes und der schnellen Gerinnung nicht statt. Diese Beobachtung führte Salomonsen zu der Methode der Züchtung in Kapillaren. Er fing das bakterienhaltige Blut in sterilen Kapillarröhren auf und sah an verschiedenen Stellen Kolonien sich entwickeln, die bei verschiedenen Arten entsprechende Differenzen in der Form usw. erkennen ließen. Nach Oeffnung des Röhrchens an der Stelle einer bestimmten Kolonie kann man mit steriler Nadel diese

abimpfen und das Material in steriler Flüssigkeit als Reinkultur weiterzüchten.

2. Methoden der Züchtung und Isolierung der Bakterien auf festen Nährböden.

Während in Flüssigkeiten stets eine Vermischung differenter Keime stattfinden muß, werden auf einem festen Nährmedium verschiedene an verschiedene Stellen gelangte Keime an diesen Orten getrennt und isoliert zur Entwicklung kommen. Dies Prinzip benutzte R. Koch (1881) zur Reinzüchtung und Isolierung der Bakterien vermittelst fester Nährböden. Da er dazu durchsichtige Nährböden verwandte, so schuf er noch die Möglichkeit, mikroskopisch die Wachstumseigentümlichkeiten der einzelnen Kolonien zu studieren; damit war auch die Differentialdiagnose von Arten, deren Einzelindividuen morphologisch sich gleich verhalten, erleichtert. Da bei der Verwendung fester Nährböden etwa aus der Luft eindringende Keime nur lokalisiert am Ort ihres Haftens auf der Nährfläche sich vermehren können, so kann die Gefahr der Verunreinigung durch sie weniger in Betracht kommen.



Fig. 56.

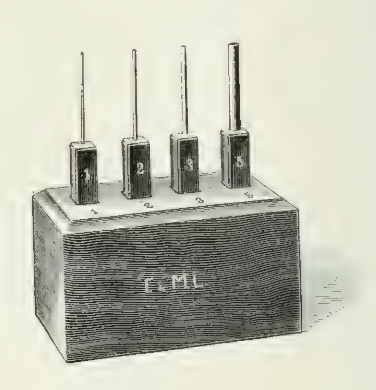


Fig. 57.

Zum Impfen benutzt man mit dem betreffenden Material infizierte Platindrähte, die eventuell an der Spitze zu einer Oese umgebogen und in Glasstäben eingeschmolzen oder in besondere von Kolle angegebene *Halter* (Fig. 56) eingeschraubt sind. Um zu vergleichenden Untersuchungen immer Oesen von konstantem Durchmesser herstellen zu können, hat Czaplewski einen Satz von Oesenmaßstäben verschiedener Dicke konstruiert (Fig. 57). Forster verwendet spiralenförmig gebogene Platindrähte, die besonders zur gleichmäßigen Abmessung von kleinen Flüssigkeitsmengen dienen.

a) Methode der Objektträgerkultur.

Ursprünglich verfuhr Koch so, daß er verflüssigte Gelatine auf Objektträgern ausgoß, den Nährboden hier bis zur Zähflüssigkeit erstarren ließ und dann mit einer sterilisierten Platinnadel eine Spur

des Impfmaterials in Strichen über die ganze Gelatinefläche verteilte. Es blieb dann von Strich zu Strich weniger Material hängen, und die in den letzten Strichen liegenbleibenden Keime kamen schließlich vereinzelt an getrennten Stellen nach dem Erstarren der Gelatine zur Entwicklung, ohne sich mit benachbarten vermischen zu können. Um ein Austrocknen der Gelatine und die Luftinfektion zu vermeiden, werden die geimpften Objektträger in feuchte Kammern, wie sie bei den Kartoffelkulturen beschrieben sind, eingelegt.

b) **Das Plattenverfahren** (nach Koch).

Um die Keime in der Gelatine noch besser zu verteilen, ging dann Koch zum Verfahren der Plattenkulturen über (1883).

Man bedarf für diese Methode Glasplatten von Objektträgerdicke, deren Breite und Länge man mit Rücksicht auf die Größe und Breite des Objekttisches so bemißt, daß alle ihre Punkte unter dem Mikroskop betrachtet werden können. Um die Gelatine auf die Platte in gleichmäßiger Schicht auszugießen, benutzt man einen besonderen Nivellierungsapparat (Fig. 58). Derselbe besteht aus einem mit Stellschrauben versehenen Holzdreieck, auf das eine offene Schale gestellt wird. In diese kommt eine kleinere, mit Wasser und Eisstücken gefüllte Schale, die von einer matten Glasplatte überdeckt ist, auf Korkfüßen zu stehen. Diese Scheibe wird durch eine Dosenlibelle horizontal eingestellt. Auf die Glasplatte kommen die mit Gelatine zu beschickenden Platten. Zum Schutz vor Luftverunreinigung kann eine Glasglocke übergestülpt werden.

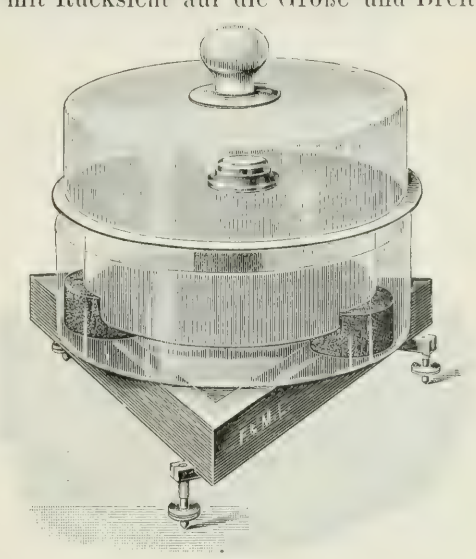


Fig. 58.

Die Verwendung von Eis ist überflüssig bei einem von M. Neisser angegebenen sehr zweckmäßigen Verfahren. Hier werden die Platten direkt auf eine genau horizontale Kühlschlange von Bleirohr gelegt, die mit Wasserleitung und Ausgußbecken verbunden ist.

Der Nivellierungsapparat von Serkowski [377] besteht aus einer 3- oder 4-eckigen dicken Glasplatte, die auf Schraubenfüßen befestigt ist und auch als Basis für das Mikroskop dienen kann.

Die wichtigsten Glasgefäße zur Züchtung sind Reagenzgläser, Petrischalen, kleine, weitbauchige Kolben nach Erlenmeyer, Schalen zu Massenkulturen nach Kolle (Fig. 59) und Friedberger-Reiter [115] (Fig. 60). Letztere bestehen aus quadratischen Weißblechschalen von 25 cm Seitenlänge und 1 cm Höhe. Ein überhängender, ebenfalls aus Weißblech gefertigter Deckel, an dessen Innenseite mittels eines

Drahtgestells Fließpapier zum Aufsaugen der Feuchtigkeit angebracht werden kann, wird über die Schale gedeckt. Die Aussaat auf solche Schalen geschieht entweder mit einem Glasspatel oder mittels einer

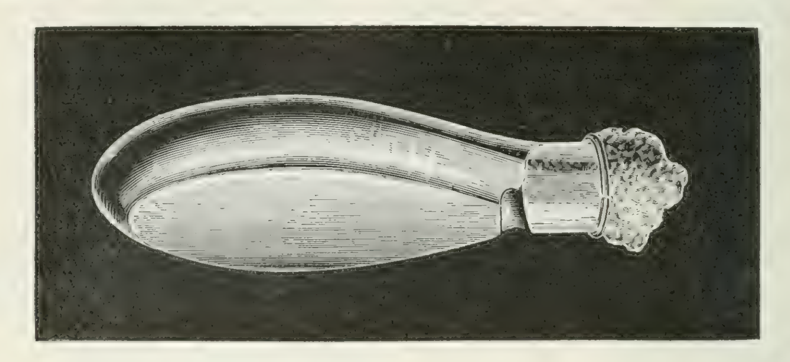


Fig. 59.

sterilen Glaspipette. Sehr zu empfehlen sind die für diese und ähnliche Zwecke angegebenen Saugpipetten von Max Wolff [452], Permin [306] (käuflich bei Altmann-Berlin) und von Kitt [209] (käuflich bei Lautenschläger-Berlin), bei der letzteren geschieht das Aufsaugen durch Eindrücken der an dem becherförmig erweiterten oberen Ende der Pipette aufgespannten Gummimembran (auch zum Umstechen und Umzüchten anaërober Bakterien geeignet).

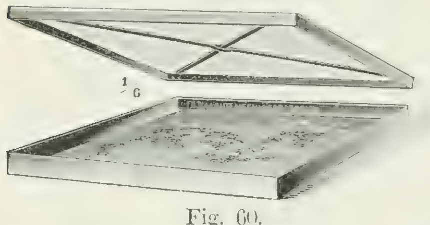


Fig. 60.

Beim Plattenverfahren wird die verflüssigte Gelatine bereits vor dem Ausgießen infiziert, wodurch die Keime auf eine größere Menge Gelatine verteilt werden. In dieser Methode der Impfung in verflüssigte Gelatine vereinigte Koch in genialer Weise die Vorzüge des Pasteurschen Verdünnungsprinzips mit dem Prinzip der festen Nährböden. Das Verfahren gestaltet sich folgendermaßen: Es wird ein Röhrchen mit verflüssigter Gelatine mittels ausgeglühter Platinnadel mit einer Spur des zu untersuchenden Materials beimpft. Ist es eine Flüssigkeit, so wird je nach dem Keimgehalt eine bis mehrere Oesen in die flüssige Gelatine übertragen. Festes Material wird mit einem Platinspatel an den Innenwänden des Reagenzglases verrieben und dann in der Gelatine gleichmäßig verteilt oder vorher in einer Reibschale mit steriler Kochsalzlösung zerquetscht und ösenweise übertragen. Beim Impfen wird das Reagenzglas zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand so eingeklemmt, daß das offene Ende auf Ring- und kleinem Finger ruht. Durch drehende Bewegung wird der Wattepfropf mit Zeigefinger und Mittelfinger der anderen Hand von deren Rückenfläche aus herausgezogen. Bei der Impfung wird die Platinöse schreibfederartig in der rechten Hand gehalten. Man hat darauf zu achten, daß der Inhalt der Oese gänzlich in die Gelatine hineingelangt; die aus dem Röhrchen zurückgezogene Oese muß leer sein. Nach erfolgter Infektion wird der Wattepfropf wieder

aufgesetzt, und das Material durch Drehen, Senken und Heben des Röhrchens gleichmäßig verteilt.

Ist das Ausgangsmaterial einigermaßen bakterienreich, so genügt die im Gelatineröhrchen erzielte Verdünnung nicht, um später isolierte Kolonien zu erhalten. Man überträgt dann, indem man ein zweites Röhrchen mit verflüssigter Gelatine in der gleichen Weise wie das erste und parallel mit diesem hält, mit ausgeglühter Platinöse eine geringe Menge des Inhalts des ersten Röhrchens in das zweite, eventulle impft man noch aus dem zweiten in ein drittes und aus diesem in ein viertes (Röhrchen α, β, γ). Auf diese Weise erzielt man von Röhrchen zu Röhrchen eine Abnahme der Keimzahl. Der Inhalt der infizierten Röhrchen wird nun auf die vorher auf den Nivellierungsapparat gelegten Platten so ausgegossen, daß er allseitig noch um etwa 1 cm vom Rand entfernt bleibt. Die geimpften Platten werden in einer feuchten Kammer auf Glasbänken übereinander aufgestellt. Die beim schnellen Erstarren der Gelatine an verschiedenen Stellen liegengebliebenen Keime wachsen später zu isolierten Kolonien aus.

Bei der Verdünnung in der Gelatine findet eine so ausgedehnte Keimtrennung wie in Flüssigkeiten nicht statt, was ja bei der zähen Konsistenz des Mediums ohne weiteres verständlich ist. Da, wo es sich um genaue quantitative Bestimmung der Keimzahl handelt, nimmt man deshalb besser nach HUEPPE die ersten Verdünnungen in Flüssigkeiten vor.

c) Modifikationen des Plattenverfahrens.

α) Ersatz der Platten durch PETRIsche Schalen.

Das KOCHsche Plattenverfahren wird in der ursprünglichen Form heute zumeist nicht mehr geübt, ist jedoch im Prinzip das gleiche geblieben; man hat nur die Platten durch bequemere Doppelschalen ersetzt, bei denen ein Abfließen der Gelatine vermieden wird, wodurch das Arbeiten mit dem umständlichen Nivellierungsapparat und die Benutzung der feuchten Kammer sich erübrigt. Die Doppelschalen (Fig. 61) sind ursprünglich von SALOMONSEN (l. c.), später von BABES [5 u. 6] und PETRI [309] empfohlen worden und gehen allgemein unter dem Namen der PETRIschen Schalen. PETRI stellt sie auch aus dunklem Glas her und versieht sie am Boden mit einer Rille, die das Aufeinanderstellen vieler Schalen erlaubt, ohne daß die oberen abgleiten.

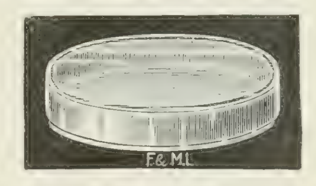


Fig. 61.

M. BECK [12] hat eine Kulturschale angegeben, bei der der Deckelrand einen ringförmigen Falz besitzt, der in die Unterschale hineinpaßt. Kehrt man den Deckel um und setzt die Unterschale von oben ein, so kann man den zwischen beiden Hälften befindlichen Wall durch Wasser oder Paraffin absperren und dadurch eine Verdunstung im Innern der Schale verhüten. Durch seitlich in den Deckel eingeschmolzene Glasröhren kann eine Durchleitung von Gas erfolgen, was die Benutzung dieser Schalen zur Anaërobenzüchtung ermöglicht.

β) Methode der „Rollröhrchen" (v. ESMARCH).

Die Benutzung von Platten oder Schalen fällt ganz weg bei einer Modifikation des Plattenverfahrens von v. ESMARCH. Bei diesem

Verfahren der „Rollröhrchenkultur“ wird das in der gewöhnlichen Weise infizierte Gelatineröhrchen mit einem über den Wattepfropf gesteckten Gummipfropfen fest abgeschlossen. Darauf wird die Gelatine in dünner Schicht längs den Innenwänden des Reagenzglases zum Erstarren gebracht, indem man dies in eine Schale mit Eiswasser fast horizontal einlegt und um die Längsachse rollt.

PRAUSNITZ konstruierte zum Ausrollen einen besonderen Rotationsapparat. Andere sind von KÖRBER [220] und NUTTAL [291] angegeben. SCHILL [361] verteilte die Gelatine längs den Wänden des Glases in der Weise, daß er in die verflüssigte und geimpfte Gelatine ein zweites engeres, steriles Reagenzglas so hineinschob, daß der Nährboden sich zwischen beiden ausbreiten mußte.

γ) Methode von SOYKA [384].

Andere Modifikationen des Plattenverfahrens bezwecken eine Ersparnis an Gelatine und Platten. Bei dem SOYKAschen Verfahren wird die flüssige Gelatine in mehrere auf dem Boden einer Doppelschale befindliche Ausschliffe eingegossen, die nacheinander von einem ausgehend infiziert werden. Man kann nach HEIM auch eine einfache Glasplatte ohne Ausschliffe benutzen.

δ) Methode der Agarplatten.

Bei der Verwendung des Agars benutzt man fast ausschließlich Petrischalen, da der Agar auf den randlosen Glasplatten nur sehr schlecht haftet (v. ESMARCH suchte dieses durch Zusatz von Gummi arabicum zum Agar zu vermeiden). Da der Agar ferner sehr leicht erstarrt, so erfordert das für die Gelatine beschriebene Verfahren viel größere Schnelligkeit des Arbeitens und ein zu frühzeitiges Wiedererstarren des Agars ist häufig nicht zu vermeiden. In der Regel begnügt man sich daher bei der Verwendung von Agar mit einer oberflächlichen Aussaat nach dem Prinzip der alten KOCHschen Objektträgerkulturen. Der in Schalen ausgegossene Agar wird erst nach dem Erstarren oberflächlich infiziert. Das zu impfende Material, von dem bei hohem Bakteriengehalt eventuell vorher noch Verdünnungen in steriler Bouillon angelegt werden müssen, wird zu dem Zweck mit einer Platinöse oder einem vorher sterilisierten und infizierten kleinen Platindrahtpinsel (KRUSE [224]) über die ganze Oberfläche der Platte gestrichen. M. NEISSER [281] infiziert ein steriles Wattebäuschchen mit dem auszusäenden Material und streicht damit einmal über die Platte. An dem Ausstrich wird ein zweites Wattebäuschchen infiziert und damit ein Impfstrich parallel dem ersten angelegt, dieser dient wieder als Impfmaterial für ein drittes Wattebäuschchen und so fort über die ganze Platte.

Ferner ist von M. NEISSER ein Plattenausstrichapparat angegeben worden (Fig. 62). Er besteht aus einem runden Nickeltisch, der auf einer Säule montiert ist. Mittels Handbewegung läßt sich der Tisch in rasche Rotation versetzen. Auf der Platte des Tisches kann eine Agarschale eingeklemmt werden. Das Ausstreichen erfolgt zweckmäßiger statt mit einer Platinöse mit dem kurzen Ende eines rechtwinklig gebogenen Glasspatels (Drigalskispatel) oder mit der Kuppe seine von außen sterilisierten Reagenzglases.

Die erwähnten Verfahren bieten den Vorteil, daß man ausschließlich leicht abimpfbare Oberflächenkolonien erhält. Will man jedoch auch Tiefenwachstum von Kolonien beobachten, so übergießt man einen Teil der geimpften Agarfläche mit einer zweiten Schicht sterilen Agars.

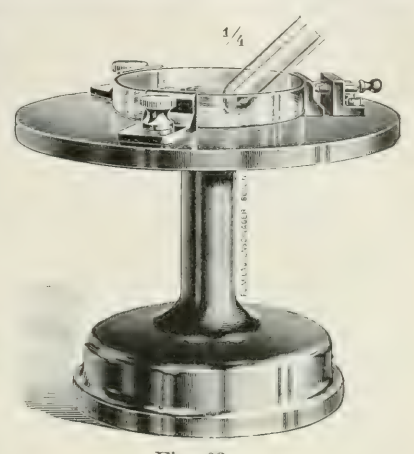


Fig. 62.

ε) Modifikation des Plattenverfahrens für flüssige Nährböden.

Für die Keimtrennung in flüssigen Nährmedien nach dem Prinzip der Plattenmethode ist eine Methode von DROSSBACH [85] ausgearbeitet. Sterile Glasplatten, die mit gepreßten oder geschliffenen Vertiefungen von 2—3 mm Tiefe versehen sind, werden mit einer Aufschwemmung der bakterienhaltigen Substanz in Bouillon übergossen. Das Impfmaterial ist so verdünnt, daß 2—3 ccm weniger als 1000 lebensfähige Keime enthalten. Mit ungeleimtem, sterilisiertem Papier wird der Ueberschuß der Flüssigkeit von der Platte entfernt, so daß erstere nur in den Vertiefungen zurückbleibt. Die Bebrütung der Platten erfolgt in feuchten Kammern. Ist in einer Vertiefung nur ein Keim vorhanden, so wird wie hier eine Reinkultur entstehen. Ein ähnliches Verfahren hat HOLTEN [179] beschrieben. Er hat außerdem eine mit einer Anzahl von Stiften versehene sterile Platte nach erfolgtem Wachstum so auf die Kulturplatte gebracht, daß die Stifte in die einzelnen Bouillontropfen hineinragten. Mit Hilfe dieser infizierten Stifte impfte er dann eine Gelatineplatte. Die Glasplatten kann man durch Petrischalen ersetzen, die mit erstarrtem Paraffin ausgefüllt sind, in das Vertiefungen mit Hilfe eines Korkbohrers eingelassen sind.

d) Das Burrische Tuscheverfahren zur Gewinnung von Einzellenkulturen.

(Vgl. auch Kap. 2.)

Die Nachteile des Plattenverfahrens und der fraktionierten Aussaat besteht in der Unsicherheit, ob die erhaltenen Kolonien aus einzelnen Individuen sich gebildet haben oder ob sie aus mehreren entstanden sind. Eine zuverlässige Züchtung aus einer Bakterienzelle ist nur mittels des BURRIschen Tuscheverfahrens möglich. Es gestaltet sich verschieden je nachdem Bakterien auf Gelatinenährböden gedeihen oder höhere Temperaturen (37°) beanspruchen.

a) Anwendung für Bakterienarten, die auf Gelatineplatten (bei höchstens 22° C) wachsen. Als Gelatinenährboden wird eine 10-proz. Fleischwasser-Peptongelatine oder Molkengelatine verwendet. Auch Zusätze für bestimmte Bakterien sind selbstverständlich möglich. Die Tuscheverdünnung wird von einem durch Dr. GRÜBLER & Co. in Leipzig zu beziehenden Präparat (Pelikan-

tusche 541) in der Verdünnung 1:9 Teilen dest. Wasser hergestellt. Nach gründlicher Mischung wird die schwarze Flüssigkeit zu je 10 ccm in möglichst saubere Reagenzgläser abgefüllt und unter Watteverschluß im Autoklaven $^1/_2$ Stunde lang bei $^1/_2$ Atmosphäre sterilisiert. Vor dem Gebrauch läßt man die Gläschen mindestens 2 Wochen stehen und verwendet dann nur die oberen Schichten der Flüssigkeit.

Mit Hilfe einer großen Platinöse entnimmt man nacheinander 4 große Tuschetropfen und setzt sie nebeneinander auf einen absolut reinen und von Fett befreiten Objektträger. Sofort verreibt man eine geringe Menge des keimhaltigen Materials (bei Stichkulturen eine kaum sichtbare Nadelspitze, bei flüssigen Kulturen eine kleine Oese) in den ersten Tuschetropfen, überträgt mit einer kleinen Oese etwas Tusche aus dem ersten Tropfen in den zweiten, aus dem zweiten in den dritten, aus dem dritten in den vierten ohne die Oese zwischen den einzelnen Verdünnungen auszuglühen. Mit der unteren konkaven Seite einer vorsichtig in der Flamme (ohne auszuglühen) sterilisierten Tuschefeder werden aus den zwei letzten Verdünnungen Spuren entnommen und auf einer Gelatineplatte Punkte in regelmäßigen Reihen aufgetragen. Man berührt hierbei den Tropfen, aus dem das Material entnommen werden soll, mit der fast horizontal gehaltenen Feder und erzeugt die Punkte auf der Gelatine, indem man mit aufgestützter Hand schnell aber vorsichtig eine stechende Bewegung nach der Gelatinefläche ausführt ohne diese zu verletzen. Es empfiehlt sich, die Punkte in gleichmäßigen Reihen aufzutragen, wobei die Gesamtzahl sich nach der zu isolierenden Keimart zu richten hat. Verflüssigende Arten, deren Kolonien fädig auswachsen, lassen auf dem gleichen Flächenraum weniger Punkte zu. Nach dem Reinigen der Feder wird ein steriles Deckglas auf die Punkte aufgelegt (ungefähr nach $^1/_2$ Minute). Die Betrachtung der Tuschepunkte kann mit beliebig starken Vergrößerungen, selbst mit Immersionssystemen vorgenommen werden. Die Bakterien erscheinen hellleuchtend zwischen den schwarzen Tuschepartikeln. Hat man die Punkte in regelmäßigen Reihen angeordnet, so lassen sich leicht diejenigen, die nur e i n e Zelle enthalten, merken. Man braucht nur die Reihe und die Stellung des betreffenden Punktes innerhalb der Reihe zu notieren. Eine Kennzeichnung der Tuschepunkte, die nur eine Zelle enthalten, an der unteren Seite der Nährbodenschale mit gewöhnlicher Tinte, ist gleichfalls zweckmäßig. Man kann nun abwarten, bis die Vermehrung der Zelle soweit fortgeschritten ist, daß die Kolonie dem bloßen Auge sichtbar wird und abgeimpft werden kann. Man kann aber auch das Tuschescheibchen mikroskopisch überwachen: es ist bloß nötig, nachdem die Kolonie bis zu einer gewissen Zellenzahl gediehen ist; das Deckglas auf einem Objektträger zu montieren: da, wo früher die einzelne Zelle lag, findet sich jetzt eine ganze Gruppe. Mit dem Deckglas hat man nicht die ganze Kolonie disloziert, sondern ein großer Teil der neu gebildeten Zellen ist im Nährboden haften geblieben, und nach Ablauf einer gewissen Zeit sieht man dort eine Kolonie sichtbar werden, die als unzweifelhafte E i n z e l l e n k u l t u r abgeimpft werden kann. Es ist unzweckmäßig, das Deckgläschen bei luftliebenden Bakterien länger liegen zu lassen, als bis 50—100 Zellen entstanden sind. Man entfernt es dann besser, so daß unter der Einwirkung des frei zutretenden Sauerstoffes ein üppigeres Wachstum der Kolonie eintritt und so eine frühere Abimpfung ermöglicht wird.

b) Anwendung für Bakterienarten, die auf Gelatineplatten nicht gedeihen. Es gehören hierher die Anaëroben, ferner die an höhere Temperaturen gewöhnten Arten, und solche, die nur in flüssigen Medien ihr Fortkommen finden. Bei der Isolierung der Keime wird hier nicht anders verfahren, als bei der Gruppe a. Die Entwickelung des Keimes verlangt aber die Berücksichtigung der besonderen Lebensansprüche. Ist die Einzellisolierung geglückt, so läßt die oben geschilderte Transportfähigkeit des Keimes zu, ihn in günstigere Lebensverhältnisse (Agarplatte, erhöhte Temperatur, anaërobe Bedingungen etc.) zu übertragen. Es ist zweckmäßig, die Tuschepunkte bei dieser Gruppe in verhältnismäßig weiten Abständen anzulegen, und jeden der Punkte mit einem sterilen Deckglassplitterchen von etwa 4 qmm zu bedecken. Die mikroskopische Betrachtung muß hier mit Trockensystem geschehen. Hat man die Tuschepunkte mit nur einer Zelle ausfindig gemacht, so bringt man mit einer sterilen Pinzette das Splitterchen in für die Auskeimung günstige Bedingungen (Anaëroben z. B. in verflüssigtem und abgekühltem Agar).

3. Die Züchtung von Bakterien in sauerstofffreier Atmosphäre.

Das Wachstum mancher Bakterienarten wird durch die Anwesenheit von Luftsauerstoff gehemmt (anaërobe Bakterien). Es ist deshalb der Sauerstoff sowohl aus dem Nährmedium wie aus dem umgebenden Raum auszutreiben. Die Befreiung des Nährmediums von Sauerstoff geschieht auf einfache Weise mittels Austreiben der Luft durch Kochen. Zweckmäßig benutzt man zur Anaërobenzüchtung Nährböden, die bereits mit reduzierenden Substanzen, Zucker, ameisensaures Natron, 0,3—0,5 Proz., indigschwefelsaures Natron, 0,1 Proz. (nach dem Vorgang von KITASATO & WEYL[208]) versetzt sind. HAMMERL[147 u. 148] empfiehlt als reduzierendes Mittel das Schwefelammonium (Ammoniumsulfhydrat). Nach TRENCKMANN[104] gestattet der Zusatz von Schwefelalkali auch streng anaëroben Arten die Entwickelung bei Zutritt von Luft. (Zusatz von 4—10 Tropfen 10-proz. Na_2S-Lösung, in 10 ccm Bouillon, 2 Tropfen zu 20 ccm Agar.)

Umgekehrt hindert der Zusatz oxydierender Mittel nach KITASATO & WEYL (l. c.) das Wachstum der Anaëroben. 0,5 Proz. chlorsaures Kali, 0,05 Proz. chromsaures Natrium heben das Wachstum der Anaëroben auf, ohne aërobe Arten zu beeinträchtigen.

Um in Anaërobenkulturen das gebildete, eventuell schädlich auf das Wachstum der Kultur wirkende Gas zu entfernen, leitet es EPSTEIN[91] durch ein Glasröhrchen, dem ein BUNSENsches Lippenventil aufgesetzt ist, aus dem Kulturgefäß nach außen in einen dem Glasrohr dicht aufsitzenden mit 2-proz. Borsäurelösung gefüllten glockenförmigen Glastrichter.

Das Wachstum von Anaëroben kann ohne besondere Kautelen bisweilen in der Symbiose mit anderen Bakterien erfolgen, sei es, daß der Sauerstoff durch die anaëroben Arten vollständig verbraucht wird oder daß nach KEDROWSKY[199] durch die Aëroben Stoffe gebildet werden, die ähnlich wie die reduzierenden Substanzen das Wachstum der Anaëroben auch bei Sauerstoffgegenwart gestatten. Nach den Untersuchungen von SCHOLTZ[363] scheint die erste Annahme die richtige zu sein.

Der Ausschluß des Sauerstoffs von dem im Gefäß befindlichen Nährmedium wird auf verschiedene Weise erreicht.

(Zum Nachweis des vollständigen Sauerstoffmangels fügt man etwas konzentrierte alkoholische Methylenblaulösung dem Nährboden zu oder bringt die Farblösung in ein Schälchen in den zur Züchtung benutzten Raum. Bei Sauerstoffabschluß entfärbt sich durch Reduktion das Methylenblau.)

a) Beschränkung des Luftzutritts.

R. Koch (l. c., 1884) erreichte sie dadurch, daß er über die geimpften Gelatineplatten Glimmer- oder Marienglasplatten legte. Das Glimmerblatt schmiegt sich vermöge seiner Elastizität vollständig an die Gelatineplatte an und hindert den Luftzutritt. Sanfelice [354] modifizierte dies Verfahren, indem er statt der Glimmerplatten eine Glasplatte auflegte, die darunter befindliche Luft herauspreßte und den Rand dieser Platte rings mit Gelatine umgoß.

Liefmann [242] hat das von Koch angegebene Glimmerplättchenverfahren wieder neu aufgenommen. Als Nährboden verwendet er dabei Traubenzuckeragar und überschichtet den Rand des Glimmerplättchens mit dem Nährboden.

Fehrs & Sachs-Müke [98] legen auf die frischbeimpfte Petri- und Drigalskischale sterile Glasplatten (alte photographische Platten); der Nährboden soll kurz vorher ausgekocht werden und darf nicht zu trocken sein.

Würger (Dissertation Erlangen, zit. nach Heim) gießt über die geimpfte Agaroberfläche eine Schicht ungeimpften Agars und legt, solange diese noch flüssig ist, das Liefmannsche sterilisierte Glimmerplättchen auf, dessen Durchmesser wenig kleiner ist als der der Kulturschale. Eine dritte mit Phenol versetzte Agarschicht wird oben aufgegossen.

Folgendes Herstellungsverfahren von anaëroben Plattenkulturen wird von Streng [394] angegeben: In eine Petrischale mit mindestens 2 cm hoher Kante eine Schicht flüssigen, mit Anaërobien infizierten Traubenzuckeragars gießen; möglichst schnell erstarren lassen, darüber sterilen Traubenzuckeragar füllen, darauf Glasdeckel umgekehrt mit umgebogener Kante drücken, bis die Deckelkante die Petrischale berührt. In die umgebogene Deckelkante nach Umstülpung der Schale flüssiges Paraffin (Schmelzpunkt 50 Grad) eingießen. (Zum Abimpfen der Kulturen braucht man bloß den Deckel durch drehende Bewegung abzunehmen, eventuell mit der Flamme vorher etwas erhitzen.)

Gaffky [130] und nach ihm W. & R. Hesse [166] und Liborius [240] verhinderten Luftzutritt durch Ueberschichtung des Nährmediums.

Gaffky brachte das Material ins Innere einer gekochten Kartoffel und verschloß die Zutrittsstelle wieder mit Kartoffelmasse. Hesse überschichtete mit Gelatine. Liborius endlich legte Stichkulturen in hochgeschichtetem Nährboden an und überschichtete hier die Einstichstelle mit Gelatine.

Aehnlich verfährt Mühlens [274, 275] bei der Züchtung von Spirochäten auf Pferdeserumagar und Noguchi [287] bei der Züchtung der Spirochaete pallida, wobei er noch eine Ueberschichtung mit flüssigem Paraffin vornimmt.

Es genügt jedoch auch, eine einfache Stichkultur in einer hohen Schicht des Nährmediums anzulegen, von dessen tieferen Partien die Luft auch ohne Abschluß genügend ferngehalten wird.

Le Dantec[73] kultiviert anaërobe Bakterien in Kapillaren, in welche er die geimpfte Bouillon aufsteigen läßt: Sauerstoff diffundiert in kapillaren Flüssigkeitsschichten nur langsam.

v. Esmarch[96 u. 97] erzielte Luftabschluß in seinen Rollröhrchen in der Weise, daß er den Innenraum des ausgerollten Röhrchens mit steriler Gelatine ausgoß. Um dabei ein Schmelzen des dünnen Gelatineüberzuges durch die erwärmte, verflüssigte Gelatine zu vermeiden, muß das Rollröhrchen während der Prozedur in ein Glas mit Eiswasser gestellt werden.

Die Kultur im frischen Hühnerei nach Hueppe gewährt gleichfalls Luftabschluß, vorausgesetzt, daß man die Schale des Eies vollständig mit Lack überzieht. Im nicht präparierten Ei besteht dagegen kein strenger Ausschluß der Luft, da durch die Schale stets geringe Mengen von Sauerstoff diffundieren.

b) Die Verdrängung der Luft.

Man kann die Luft entweder ganz austreiben und im Vakuum züchten oder die Luft durch das Nährmedium selbst oder durch ein indifferentes Gas verdrängen.

α) Austreibung der Luft und Züchtung im Vakuum.

Das Absaugen der Luft geschieht mit einer Luftpumpe (Fig. 63) oder Wasserstrahlpumpe (Fig. 64). Das einfachste Verfahren ist das von Gruber[141]. Er verengt lange Reagenzgläser im oberen Drittel

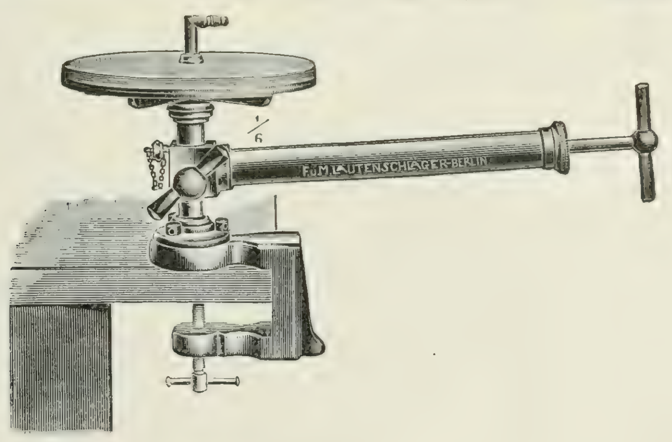


Fig. 63.

zu einem Hals (Fig. 65), nach dem Sterilisieren wird mittels eines Kapillartrichters die Nährlösung eingeführt, zu der man wegen der beim Evakuieren erfolgenden Eindickung auf 10 ccm noch 2 ccm sterilen destillierten Wassers hinzufügt. Nach Infektion wird der Wattepfropf bis zur Verengerungsstelle vorgeschoben und darüber ein Gummipfropf eingesetzt, der mittels eines durch seine Bohrung

gesteckten Rohres mit der Luftpumpe in Verbindung steht. Handelt es sich um Nährböden mit gelatinierenden Substanzen, so wird das Glas während der Evakuierung in ein Wasserbad gestellt, dessen Temperatur so gewählt ist, daß sich das Nährmedium flüssig erhält. Nachdem alle Luft ausgepumpt ist, wird die verengte Stelle abgeschmolzen. Bei gelatinierenden Nährmedien kann der Inhalt des Röhrchens alsdann ausgerollt werden. In der gleichen Weise wie in Röhrchen kann man die Evakuierung in flachen Gefäßen vornehmen und das gelatinierende Substrat am Boden des Gefäßes als Plattenkultur zum Erstarren bringen.



Fig. 64. Fig. 65.

Zupnik[444] erzeugte das Vakuum zur Züchtung der Anaëroben auf folgende Weise: Er benutzte zylindrische Kulturgefäße, die an beiden Enden verjüngt und mittels Glashähnen luftdicht abschließbar sind. Nach Einfüllen der Nährlösung, Sterilisation und Impfung wird an das eine Ende des Gefäßes mittels eines Gummischlauches ein Glasrohr angefügt und dies mit Quecksilber gefüllt. Dann wird die Oeffnung des Rohres mit dem Finger zugehalten, der Apparat umgestülpt und unter Quecksilber gebracht. Nunmehr wird der untere Hahn geöffnet. Es entsteht nach dem Prinzip der Toricellischen Leere beim stattfindenden Ausfließen der Nährlösung ein absolutes Vakuum im Apparat. Ist ein gewisser Teil des Nährmediums ausgesogen, so wird der Hahn wieder geschlossen; die Entwickelung der verimpften Keime kann nunmehr unter anaëroben Verhältnissen erfolgen.

v. Hibler[173] verdrängt die Luft mittels Glashebers, er empfiehlt dabei für Anaëroben folgenden Nährboden: Hirn wird in der Hackemaschine zerkleinert, mit $^1/_3$—$^1/_4$ Raumteil Wasser oder 0,6-proz. Kochsalzlösung vermischt und $^1/_2$—1 Stunde gekocht, unmittelbar darauf in 5—10 cm hohe Reagenzröhrchen gefüllt.

β) Verdrängung der Luft durch das vorher ausgekochte Nährmedium.

Roux[345] saugt die ausgekochte Gelatine in das Mittelstück eines pipettenartigen Gefäßes, das nach der Impfung an beiden Enden zugeschmolzen wird.

Wright[434] hat eine sehr einfache Vorrichtung angegeben, um bei Verdrängung der Luft durch das Nährmedium Anaëroben gleichzeitig mit Aëroben züchten zu können. Eine Pipette mit kleinem Bauch-

stück ragt durch den Wattepfropf in ein Reagenzglas mit Bouillon hinein. Zwischen Bauch- und Halsteil der Pipette ist ein Stückchen Gummischlauch eingeschaltet. Nach Sterilisation und Impfung des ganzen Apparates wird die infizierte Flüssigkeit in die Pipette gesogen, bis sie oberhalb des Gummizwischenstückes steht. Durch Hineinschieben des oberen Rohrstückes in den Apparat wird das Gummizwischenstück geknickt. In dem auf diese Weise abgeschlossenen Bauch der Pipette gelingt die Züchtnng anaërober Arten. Bei obligaten Anaëroben bleibt die Bouillon außerhalb der Pipette klar.

Reuschel [330] beschickt Kulturröhrchen mit $^2/_3$ Nährmedium und versieht die Oeffnung mit einem ungefähr 6 cm langen Gummischlauch in der Weise, daß der Schlauch die Mündung um ungefähr 3 cm überragt. Die Oeffnung wird mit Wattebausch verschlossen und das Ganze sterilisiert. Vor der Impfung treibt man die im Nährmedium gelöste Luft durch Kochen noch einmal aus, verimpft in die rasch abgekühlte Masse in üblicher Weise. Jetzt erwärmt man über der Bunsenflamme die oberen Flüssigkeitsschichten bis zum Sieden, das man einige Sekunden anhält. Noch während des Wallens wird der Schlauch mit einer Klemme zugequetscht und das Röhrchen zur Abkühlung bis zum oberen Rande des Nährmediums in ein Gefäß mit kaltem Wasser gestellt.

Biffi [21–23] verfährt ähnlich; sollen größere Mengen Nährmedium verwendet werden, so beimpft er mit der Pasteurschen Pipette ein mit Gummistopfen verschlossenes Erlenmeyerkölbchen, das mit Bouillon gefüllt und durch Auskochen luftleer gemacht ist.

Am gebräuchlichsten ist das folgende Verfahren:

γ) Verdrängung der Luft durch ein anderes Gas.

Dasselbe muß natürlich indifferent für das Wachstum sein. Dies ist bei Wasserstoff im wesentlichen der Fall, während andere Gase, wie Kohlensäure, Leuchtgas usw., nach Untersuchungen von Fränkel [110] u. a. die Mikroorganismen schädigen.

Die Züchtung unter Wasserstoff wurde zuerst von Hauser [155] empfohlen.

Die Herstellung des Gases erfolgt in einem Kippschen Apparat (Fig. 66). Das Gas passiert,

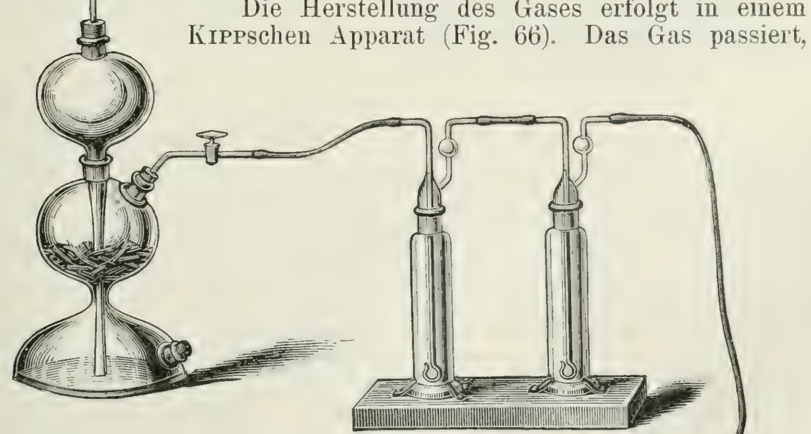


Fig. 66.

um vollständig von Säuredämpfen und Sauerstoff befreit zu werden, vor der Verwendung 2 Waschflaschen, die mit verdünnter Jod-Jodkalilösung resp. mit alkalischer Pyrogallussäure gefüllt sind.

Die Verdrängung der Luft durch den Wasserstoff findet im Prinzip in der Weise statt, daß mittels eines Zu- und Ableitungsrohres das Gas durch das im luftdicht verschlossenen Gefäß befindliche Nährmedium oder durch den Raum, in dem die geimpften Platten aufgestellt sind, durchgeleitet wird. Nachdem alle Luft verdrängt ist, wird zuerst die Zuleitungs- und dann die Ableitungsstelle luftdicht abgeschlossen.

Soll der Wasserstoff die Luft aus Reagenzgläsern oder Kölbchen, in denen sich das geimpfte Nährmaterial befindet, verdrängen, so benutzt man am einfachsten eine Versuchsanordnung, die von Hueppe [181] und C. Fränkel [109] unabhängig voneinander angegeben wurde. In der Oeffnung des Gefäßes (Fig. 67) sitzt ein mit zwei Durchbohrungen versehener Gummipfropfen; in der einen Durchbohrung steckt ein Glasrohr, das nur etwas über die Unterfläche des Gummipfropfens reicht und rechtwinklig abgebogen ist. Durch die andere geht ein gleichfalls rechtwinklig abgebogenes Rohr bis nahe auf den Boden des Gefäßes. Durch das letztere wird der Wasserstoff zugeleitet, und nachdem die Durchleitung genügend lange stattgehabt hat, werden beide Röhrchen an einer verengerten Stelle abgeschmolzen. Zur Durchleitung durch verflüssigte, feste Nährsubstrate stellt man das Kulturgefäß in ein Wasserbad von entsprechender Temperatur.

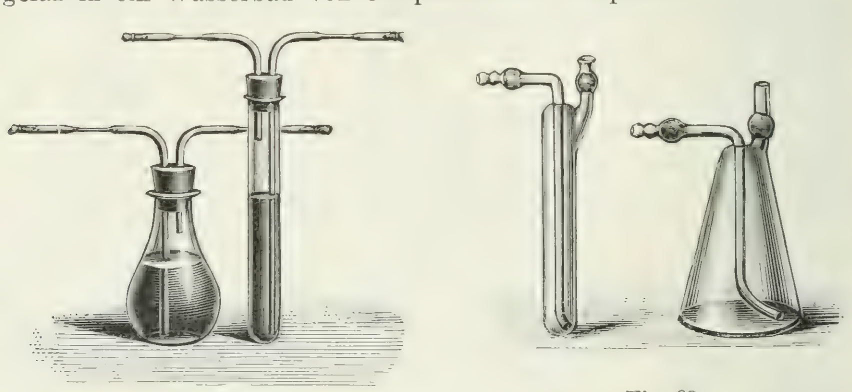


Fig. 67. Fig. 68.

Auf dem gleichen Prinzip wie die Hueppeschen und Fränkelschen beruhend sind Gefäße von Petri & Maassen [310] angegeben (Fig. 68), bei denen Zu- und Ableitungsrohr angeblasen sind und der Verschluß durch Kautschukpfropfen am Ausführungsrohr und durch einen Gummischlauch mit eingeführtem Glasstab am Zuführungsrohr geschieht. Sehr einfach ist eine von Roux ausgebildete und von Heim (Lehrb.) modifizierte Methode für Reagenzglaskulturen, bei der nur die Zuleitung des Gases durch ein besonderes Rohr erfolgt. Das Reagenzglas wird nach der Impfung an seinem oberen Teil zu einer engen Röhre ausgezogen. Durch die Verengerung wird eine mit dem Kippschen Apparat verbundene Kapillare eingefügt und das Gas mittels dieser 5—10 Minuten durch das flüssige oder verflüssigte Nährmedium geleitet. Alsdann erfolgt die Zuschmelzung des Reagenz-

glases, ohne vorherige Unterbrechung der Durchleitung an der verengerten Stelle. Nur bei Anlage von Rollkulturen ist unmittelbar vor dem Verschließen das Kapillarröhrchen herauszuziehen.

Hesse gab das folgende Verfahren an, das sich jedoch nur für feste Nährböden in Reagenzgläsern eignet. Das geimpfte Reagenzglas wird, nachdem der Wattepfropf einige Zentimeter in das Glas hineingeschoben ist, umgekehrt und in Quecksilber eingetaucht. Nun leitet man mittels eines am Ende umgebogenen Glasröhrchens Wasserstoff in das Reagenzglas und entfernt das Rohr nach Verdrängung der Luft. Zur Züchtung bleibt das Reagenzglas umgekehrt in Quecksilber stehen.

Um Plattenkulturen in Wasserstoffatmosphäre zu züchten, ist es nötig, sie in einem luftdicht abgeschlossenen Raum aufzustellen, der eine Vorrichtung zum Zuleiten des Wasserstoffs und zum Ableiten der Luft besitzt. Als der Typus eines derartigen Apparates zum Aufbewahren von Platten unter Wasserstoffatmosphäre kann der Anaërobenapparat von Botkin [34] (Fig. 69) gelten. Er besteht aus einer Glasglocke, die in einer tiefen Untersatzschale steht und mit Bleirohr beschwert ist. Auf dem Boden der letzteren befindet sich ein Bleikreuz und darüber, von der Glocke bedeckt, ein Einsatz zur Aufnahme von Doppelschalen. In die Glocke wird auf der einen Seite ein U-förmig gebogener Schlauch, der mit einem Wasserstoffapparat in Verbindung steht, bis zu der Kuppe eingefügt und in der gewünschten Form durch einen eingesteckten Kupferdraht festgehalten. Ein ebenfalls U-förmig gebogener Schlauch, von dem nur ein kürzerer Schenkel unter die Glocke geht, dient zur Ausströmung des Gases. Die Dichtung der Glocke gegen die Schale erfolgt durch eine Schicht flüssigen Paraffins.

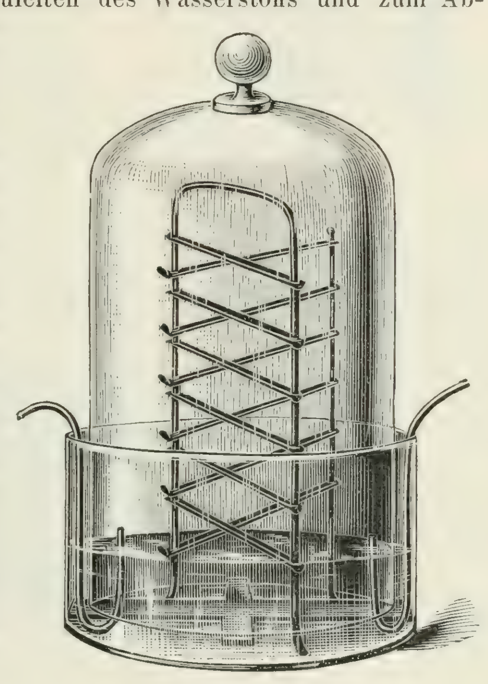


Fig. 69.

Nachdem im Botkinschen Apparat die geimpften Platten auf dem Gestell aufgestellt sind, kommt auf dessen unterste Etage eine Schale mit Pyrogallussäurelösung, der unmittelbar vor dem Aufsetzen der Glasglocke einige Tropfen Kalilauge zugefügt werden. Nunmehr wird Wasserstoff zugeleitet, die Ausströmungsöffnung aber bleibt vorerst verschlossen, so daß die Luft zunächst durch das Paraffin hindurch entweicht. Nach einigen Minuten öffnet man das Ableitungsrohr und entzündet das Gas an einem dort eingefügten, spitzverengten Glasrohr. Ist alle Luft verdrängt, so muß das Wasser-

stoffgas mit ruhiger Flamme brennen. Nunmehr wird die Gaszuleitung unterbrochen und die Schläuche werden herausgezogen.

Blücher[26] konstruierte einen ähnlichen Apparat, in dem der Abschluß statt durch Paraffin durch Glyzerinlösung bewirkt wird.

Im Prinzip dem Botkinschen Apparat ähnlich ist ferner der Apparat zur Anaërobenzüchtung von Hesse (Fig. 70). Er besteht aus einer Metallplatte mit einer breiten und tiefen Rinne, die zur Hälfte mit Quecksilber gefüllt ist. Ueber dieser Rinne steht eine Glasglocke, in die die Kulturgefäße zu stehen kommen. Die Füllung der Glocke mit Wasserstoff geschieht durch U-förmig gebogene Röhren, die unter das Quecksilber eingeschoben werden.

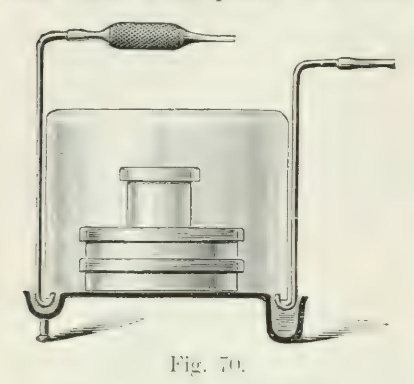


Fig. 70.

Um Einzelplatten unter luftdichtem Abschluß einer Wasserstoffatmosphäre auszusetzen, konstruierte Kitasato[207] (Fig. 71) ein flaches, birnenförmiges Gefäß, ähnlich den Kolleschen Schalen für Massenkulturen mit einer weiteren und einer gegenüberliegenden engeren Oeffnung. Durch die weitere Oeffnung erfolgt das Eingießen des verflüssigten, geimpften Nährmaterials und die Einleitung des Wasserstoffs mit Hilfe eines aufgesetzten Gummischlauches mit Glasrohr. Nach Durchleitung erfolgt Abschmelzung des Zu- und Ausführungsendes.

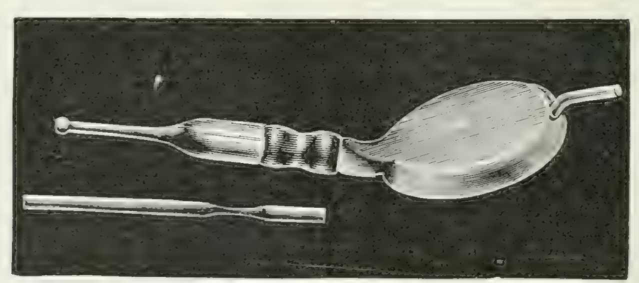


Fig. 71.

Arens[1] konstruierte eine ähnliche Vorrichtung, bestehend aus Schale mit aufgeschliffenem Deckel und luftdicht eingesetztem Zu- und Ableitungsrohr. Der dichte Abschluß des Deckels erfolgt durch Umlegen eines Gummibandes.

Andere Apparate der Anaërobenzüchtung unter Wasserstoff sind von Novy[288], Gabritschewsky[123 u. 124], Zettnow[440], Kamen[188], Epstein[91], Mereshkowsky[266], Berner[17], Pende und Viriani[304] u. a. angegeben.

c) Absorption des Luftsauerstoffs durch chemische Mittel.

Bei den bisherigen Verfahren wurde die Luft mechanisch ausgetrieben und eventuell durch ein anderes Gas ersetzt. Eine andere Methode beruht darauf, den für die Anaërobenzüchtung allein schäd-

lichen Bestandteil der Luft, den Sauerstoff, durch Absorption zu entfernen. Es geschieht dies durch alkalische Pyrogallussäure. Die Bakterien wachsen dann in der übrigbleibenden Atmosphäre. Buchner[16] hat dies Verfahren zuerst angewandt. Er bringt in ein reagenzglasähnliches Gefäß (Fig. 72) 1 g Pyrogallussäure und dazu mit einer Pipette 1 ccm einer $^1/_{10}$-proz. Kalilauge. Auf dem Boden des Gefäßes befindet sich ein kleines Drahtgestell, auf das nunmehr das geimpfte Reagenzglas zu stehen kommt, nachdem sein Wattepfropfen etwas gelockert ist. Das Ganze wird mit einem luftdicht schließenden Gummistopfen verschlossen, der noch mit Paraffin abgedichtet werden kann. Es erfolgt nun im Innern des Apparates eine Absorption des Sauerstoffs durch die alkalische Pyrogallussäure. Um ein Wachstum hintanzuhalten, solange noch Sauerstoff vorhanden ist, kann man die geimpften Röhrchen zunächst einige Zeit auf Eis stellen.

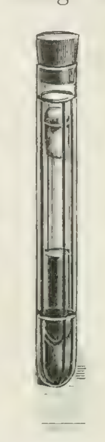


Fig. 72.

An Stelle des Buchnerschen reagenzglasähnlichen Gefäßes zur Aufnahme von Kulturglas und Pyrogallussäure verwendet Omelianski[293] einen starkwandigen Glaszylinder von 150 ccm Inhalt, 20 cm Höhe, 1,8 cm Durchmesser, der oben einen Kragen von 5,5 cm Durchmesser trägt, und unten sich zu einem Fuß von 8 cm Durchmesser erweitert. Auf den oberen verjüngten Teil des Zylinders ist ein Helm aufgeschliffen. In den Zylinder werden 10 ccm 2,5-proz. Kalilauge und 10 ccm 5-proz. Pyrogallollösung gegossen, dann wird das geimpfte Reagenzglas (16 cm Länge, 16 mm Durchmesser) eingestellt und der Helm aufgesetzt. (Vorher einfetten mit einer Mischung von 1 Teil Wachs und 2 Teilen Vaseline.) Der Kragenraum wird zum Luftabschluß mit Quecksilber ausgegossen, das vor dem Oeffnen des Apparates zu entfernen ist, damit es nicht bei Druckdifferenzen nach innen gesaugt wird. Ein Ueberdruck im Innern gleicht sich dadurch aus, daß der Helm sich etwas hebt. Bei reichlichem Quecksilberabschluß ist dabei Eindringen von Luft nicht zu befürchten. Die Absorption des Sauerstoffs dauert anderthalb bis zwei Stunden.

Die Absorptionsmethode eignet sich auch für Platten, die man nach Arens (l. c.) unter einen luftdicht abschließbaren Exsikkator bringt, in dem sich die alkalische Pyrogallussäure befindet.

Emmerling[90] und Bordet[31] verbinden die beiden üblichen Methoden der Evakuierung und Absorption zur Herstellung eines sauerstofffreien Raumes. Letzterer verfährt folgendermaßen: Nachdem die Kulturen in ein zylindrisches Glasgefäß gestellt sind, wird auf dieses eine Glasglocke gestülpt, deren Boden in der Mitte eine Oeffnung mit nach innen erhöhtem Rande besitzt und die ein mit einem Hahne versehener Stopfen schließt. Vorher hat man ein Stück mit Pyrogallussäure getränktes Fließpapier auf den Boden der Glocke gelegt. Der Apparat wird schief gestellt, das Fließpapier an die höchste Stelle des Bodens gebracht, Aetzkali in die Glocke gegossen, so daß das Fließpapier nicht getroffen wird. Nun wird die Luft möglichst ausgepumpt, dann das Gefäß horizontal gestellt, wodurch sich Aetzkali und Pyrogallussäure mischen und die letzten Spuren von Sauerstoff absorbieren.

Klein[211] stellt die anaërob zu züchtenden Platten unter eine Glasglocke, die unten gegen eine Glasplatte abgedichtet ist. Durch eine Tubulatur in der Glasglocke erfolgt die Evakuierung mittels einer Wasserstrahlluftpumpe. Unter der Glocke steht ferner eine U-förmige Röhre mit einem geschlossenen und einem offenen Schenkel, die mit 60-proz. Kalilösung gefüllt ist. Unter dieser Röhre liegt trockene Pyrogallussäure angehäuft. Beim Auspumpen der Luft steigt die Kalilauge im offenen Schenkel in die Höhe und ergießt sich durch einen angeschmolzenen Glasheber auf die Pyrogallussäure.

Da bei diesem Verfahren das Verhältnis der absorbierenden Fläche zum Luftinhalt ein nicht sehr günstiges ist, hat Slupsky[382] unter Berücksichtigung dieses Faktors einen Apparat konstruiert, bei dem eine möglichst große absorbierende Fläche einem geringen Luftinhalt entspricht. Die geimpfte Agarschale kommt offen auf einem Dreifuß in eine große Schale über ein Gefäß mit alkalischer Pyrogallussäure zu stehen, über die Platten und die Schale mit der Pyrogallussäure kommt eine Glasglocke mit aufgeschliffenem Rand. Der Raum zwischen der Außenwand dieser Glocke und der Innenwand der Schale wird mit Paraffin ausgegossen, wodurch ein Eindringen der Luft vermieden wird.

Verfahren von Hammerl[147, 148]: Es werden 20 g Pyrogallol in einem Becherglas mit 15 ccm einer 50-proz. Kalilauge (Kali causticum in Wasser oder besser noch in frisch bereitetem Schwefelwasserstoff gelöst) übergossen und mit dieser Lösung ein Bierfilz getränkt. Dieser kommt auf den Boden einer Glasdose von 12 cm Durchmesser, 9,5 cm Höhe und etwa 1070 ccm Inhalt auf niedere Leisten zu liegen. Ueber dem Bierfilz werden die geimpften Platten offen aufgestellt. Dann wird die Schale mit einem Deckel, der eine der Wandstärke der Schale (4—5 mm) entsprechende Rinne hat, bedeckt. Zum luftdichten Abschluß ist die Rinne vorher mit einer aus 20 Teilen Wachs und 80 Teilen Talg bereiteten Mischung, ausgestrichen.

Hammerl (l. c.) züchtete Anaëroben mittels des Verfahrens der Sauerstoffabsorption durch Pyrogallussäure auch direkt in Petrischalen. Er benutzte Schalen, die einen sorgfältig aufgeschliffenen Deckel haben und befestigte an der Innenseite des Deckels mit Wachs oder Paraffin eine Platte aus dickem, porösem Papierstoff, die er mit alkalischer Pyrogallussäurelösung tränkte. Das Ganze verschloß er durch ein Gummiband.

Turró[406] benutzt zur Isolierung von Anaëroben sterilisierte Kristallisierschalen von geringem Durchmesser und 2—3 cm Höhe. Der Deckel ist eingeschliffen; um ihn zu stützen, sind auf der inneren Wand des Schälchens drei Ständer angeschmolzen. Auf der Unterseite der Schale wird zuerst luftfreie Gelatine oder Agar zu einer Kochschen Platte erstarrt und ihre Oberfläche mit der Verdünnung des bakterienhaltigen Materials (durch Uebergießen) beimpft. In die Schale kommt etwas Pyrogalluslösung nebst einem Stückchen Aetznatron oder Aetzkali. Der Deckel wird aufgelegt und mit geschmolzenem Wachs oder Paraffin gedichtet. Zur Kultur in flüssigen Nährböden unter Pyrogallol benutzt Turró besondere Kugelröhren. Dieselben bestehen aus Probierröhren, welche in der Mitte eine kugelförmige Erweiterung tragen. Der untere Abschnitt, welcher die Nährflüssigkeit aufnimmt, ist nach der Kugelerweiterung zu abgeschlossen

und steht nach oben mit dem oberen Röhrenabschnitt nur durch eine enge Röhre in Verbindung, welche die Kugelerweiterung durchsetzt. Er wird durch das enge Röhrchen beimpft. Die Kugel wird zu $^1/_4$—$^1/_5$ mit Pyrogallussäurelösung und Aetzlauge gefüllt und der Apparat durch Gummistopfen geschlossen. Vorsichtiges Schütteln beschleunigt die Absorption des Sauerstoffes.

Unter Benutzung gewöhnlicher Reagenzgläser verfährt KÜRSTEINER[227] in folgender Weise: „Der sterile, nicht entfettete, das Reagenzglas schließende Wattepfropf wird nach der Impfung des ausgekochten flüssigen Nährbodens abgeflammt, die verkohlte, aus dem Gläschen ragende Watte mittels Schere abgeschnitten und nun der so behandelte sterile Wattepfropf mittels Pinzette ziemlich weit ins Gläschen hineingestoßen. Auf diesen sterilen Wattepfropf stößt man einen entfetteten, hygroskopischen Wattebausch, der nicht unbedingt steril zu sein braucht, da der unter ihm sich befindende sterile Wattepfropf einen vollständig genügenden sterilen Abschluß bietet.“ Von je einer Lösung von 20 g fester Pyrogallussäure in 100 ccm destilliertem Wasser und 20 g Stangen-KOH in ebenso viel Wasser kommt auf den zweiten Wattebausch je 1 ccm und hierauf wird das Reagenzglas sofort mit einem gut passenden benetzten Gummistopfen geschlossen. KÜRSTEINER hat auch doppelteilige Kulturgläschen angegeben, die gestatten, eine zweite Kultur zu impfen, ohne das übertragene Impfmaterial mit der Luft in Berührung zu bringen und der Luftinfektion auszusetzen.

LENTZ[236] legt die Kultur in einer gewöhnlichen Petrischale auf Agar an, bringt auf eine Glasplatte einen Pyrogallusfließpapierring (Pyrogallolfilz) (Fig. 73) an und umgibt den Filz außen mit Plastilin. Der Filz wird mit 15 ccm einer 1-proz. wässerigen Kalilauge getränkt und die Kulturschale sofort mit der Oeffnung nach unten über den Filz gestülpt und in das Plastilin eingedrückt (Fig. 74). (Der Filz und das

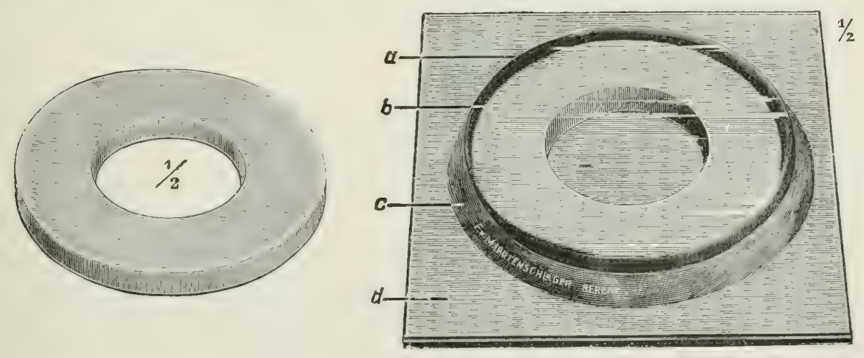


Fig. 73. Fig. 74.

Plastilin braucht nicht sterilisiert zu werden, es genügt ein Abputzen der Glasplatte mit sauberem Tuch und Durchziehen durch die Flamme.) Auch für Röhren und Kölbchen läßt sich das Verfahren anwenden, es tritt hierbei an Stelle des Filzringes eine Filzrolle (Fig. 75a u. b).

HEIM[160] hat das LENTZsche Verfahren in der folgenden Weise modifiziert: „Ein Schalenpaar gibt zwei Kulturen. Dazu sind Glas-

platten nötig, deren Durchmesser etwa 3 cm größer ist als der des Schälchens. Für jede nimmt man 10 g Plastilin, rollt es zu einer Stange von 30 oder 32 cm Länge aus und bildet damit auf jeder Platte einen Kreis von genau dem Durchmesser der zu verwendenden Schale. In jeden Kreis wird etwa 0,5—0,7 g entfettete Watte gelegt, die mit Wasser befeuchtet und wieder gut und flach ausgedrückt worden ist; es muß der größere Teil der Glasfläche für die spätere Beobachtung der Kultur freigelassen werden. Ein solcher Bausch vermag 4—6 ccm Flüssigkeit zu fassen. Auf ihn wird eine frisch bereitete Lösung von etwa 0,7 g Pyrogallol in 1—1½ ccm heißem destilliertem Wasser gegossen, dann impft man den Nährboden z. B. mit einem keimhaltigen Seidenfaden, hält die bestrichene Schale mit der Nährbodenschicht nach unten über die Watte, gießt etwa 4—5 ccm Kalilauge darüber, drückt sogleich die Schale in den Plastilinkreis und dichtet durch Verstreichen sorgfältig ab. Da nicht sporentragende Anaërobier durch den Sauerstoff der Luft geschädigt werden, muß nicht bloß die Impfung kurz vor Abschluß der Schale, also unmittelbar vor dem Aufgießen der Kalilauge gemacht werden, sondern auch eine allenfallsige Abimpfung von der später gewachsenen Kultur bald nach der Oeffnung des Verschlusses stattfinden. Man kann Schalen jeder Größe nehmen, für größere braucht man entsprechend mehr Watte, Pyrogallol und Lauge."



Fig. 75.

Ruzickas[347] Methode zur Herstellung sauerstofffreier Luftatmosphäre besteht darin, daß die Kulturen durch eine aufgestülpte Glasglocke, welche in eine sauerstoffbindende Flüssigkeit eintaucht, mit einem bestimmten Luftvolum abgeschlossen werden, jedoch läßt Verfasser im Gegensatz zu den früheren Methoden den Sauerstoff durch ein Flämmchen aufzehren und nur den Rest durch alkalische Pyrogallollösung absorbieren.

Weitere Verfahren der Anaërobenzüchtung unter Verwendung der Progallussäure wurden angegeben von Fermi und Bassu[100—102], Stüler[395] und Crendiropoulo[68], der die Methode mit der Vertreibung der Luft durch Wasserstoff kombinierte.

Sellards[376] benutzte Phosphor, Kulka[225] Natriumhydrosulfit als Sauerstoffabsorptionsmittel: Für ein Buchnerrohr löst er 1½—2 g Natriumhydrosulfit in 10 ccm 40° heißen Wassers und setzt 20 ccm 5-proz. Natronlauge zu. Nach 4 Stunden tritt ohne Schütteln völlige Absorption ein.

Ebenfalls auf einem Reduktionsvorgang beruht das Tarozzische[399] Züchtungsverfahren: 1 ccm große, steril entnommene

Stückchen von Leber, Milz, Niere oder Muskelgewebe werden in Bouillonröhrchen eingelegt und diese 1—2 Tage bei 37° zur Ausschaltung verunreinigter Röhrchen gehalten. Hier wachsen Anaërobe ohne weitere Kautelen.

CALDERINI [54], WRZOSEK [135—438], ROLLY [331] u. a. konnten die Brauchbarkeit der TAROZZIschen Methode durchaus bestätigen.

WRZOSEK gelang die Kultur auch durch Zusatz von Pflanzengewebe (Kartoffel) zur Bouillon, eine 15 Minuten lange Sterilisation auf 140° hatte keine nachteilige Wirkung. Auch HARRAS [151] sterilisierte 1—2 Stunden in strömendem Dampf, ohne eine Schädigung zu beobachten.

Nach LIEFMANN [241 u. 242] gelingt es durch Zusatz von 0,1 ccm einer 10-proz. Ferroammoniumsulfatlösung zu einem fertigen sterilisierten Bouillonröhrchen ein gutes Wachstum anaërober Keime zu erzielen.

HATA [154] fand, daß die Anaëroben in Bouillon wachsen, die mit 0,3—0,7 Proz. Na_2So_3 versetzt ist, wenn sie mit Agarstückchen zusammen eingeführt werden. In Bouillon mit Eisensulfat ohne Agarstückchen ist genau das gleiche der Fall, doch verlieren die Bakterien bald ihre Virulenz.

PFUHL [314] züchtete Anaëroben in gewöhnlicher Bouillon oder 1—2-proz. Traubenzuckerbouillon, der Platinschwamm oder Hepin als Katalase zugefügt worden war.

4. Züchtung der Anaëroben im hängenden Tropfen.

Mit Hilfe der Absorptionsmethode kann man in sehr einfacher Weise Anaërobenkulturen im hängenden Tropfen anlegen. Man bringt zu dem Zweck an die eine Seite des Ausschliffrandes eines hohlgeschliffenen Objektträgers einen Tropfen Pyrogallussäure, an eine



Fig. 76.

benachbarte Stelle einen Tropfen Kalilauge, legt das Deckglas mit dem hängenden Tropfen über und mischt die beiden an dem Rande befindlichen Tropfen durch geeignetes Neigen des Präparates, ohne

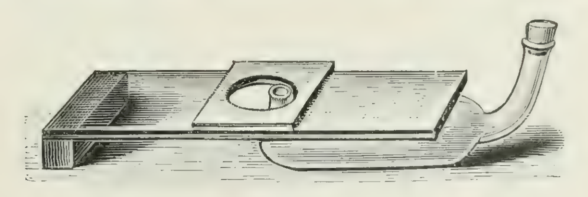


Fig. 77.

den hängenden Tropfen mit der Mischung in Berührung zu bringen (NIKIFOROFF [286]). Besser benutzt man statt der gewöhnlichen hohlgeschliffenen Objektträger solche nach F. E. SCHULZE, die mit einer Rinne an der Peripherie des Ausschliffs ausgestattet sind (Fig. 76).

Braatz[36] konstruierte zur Anaërobenbetrachtung einen Objektträger, dessen Ausschliff mit einem Gefäß in Verbindung steht, das mit alkalischer Pyrogallussäure gefüllt ist (Fig. 77).

Streng[394] empfiehlt, um die mikroskopische Betrachtung der Anaërobenkulturen im Reagenzglas zu ermöglichen, Reagenzgläser, die an der Mündung auf etwa 2 cm wie gewöhnliche Reagenzgläser aussehen, im übrigen jedoch abgeplattet sind (angefertigt von C. Zeiss-Berlin).

5. Züchtung der Bakterien bei konstanter Temperatur.

Der Thermostat.

Die in den vorhergehenden Kapiteln beschriebenen Nährböden bedürfen nach der Beschickung für die Auskeimung der Mikroorgamen meist gewisser für das Wachstum optimaler Temperaturen. Zu diesem Zweck bringt man die Kulturen in Thermostaten, die konstant auf passende Wärmegrade eingestellt sind. Die Thermostaten oder Brutschränke (Fig. 78) sind doppelwandige, mit einer schlecht wärmeleitenden Hülle umgebene Metallkästen, zwischen deren Wänden sich Wasser befindet. Den Zutritt zum Innern vermitteln wohlverschließbare Doppeltüren. Der Innenraum ist in mehrere Etagen abgeteilt. Die Erwärmung geschieht von unten am besten durch Gas mittels eines Kochschen Sicherheitsbrenners (Fig. 79). Ein Durchschlagen der Flamme ist bei diesen Brennern dadurch vermieden, daß an der Gasausströmungs- und Luftzuführungsöffnung ein Drahtnetz angebracht ist. In die Flamme ragt eine Feder hinein, die vermöge ihrer Ausdehnung einen mit einem Gewicht belasteten Hebelhahn horizontal festhält. Beim zufälligen Auslöschen der Flamme findet dieser an der sich abkühlenden und zusammenziehenden Feder keine Stütze mehr und führt einen automatischen Abschluß der Gaszufuhr herbei. Beim Anzünden der Flamme wird der Hebelarm so lange horizontal gehalten, bis er durch die Ausdehnung der Feder eine genügende Stütze findet, um in dieser Lage zu beharren.

Kaspareck[191] benutzt als Wärmequelle für Brutschränke Auerbrenner, die ruhiger brennen, nicht rußen und den Heizraum zugleich beleuchten.

Da, wo kein Gas vorhanden ist, erfolgt die Erwärmung durch Petroleum oder Elektrizität. Brutschränke für elektrische Heizung können an jede Lichtleitung angeschlossen werden.

Landois hat einen regulierbaren Thermostaten angegeben, der mit Stearinlichtern geheizt wird.

Zur Regelung der Wärmezufuhr für die Flamme dient ein Thermoregulator. Die schnellste Regulierung gestattet ein Quecksilberthermoregulator. Der gebräuchliche Lautenschlägersche elektrische Thermoregulator (Fig. 80, S. 448) hat folgende Konstruktion: In die luftleere Kapillare oberhalb des Quecksilberreservoirs K sind zwei Platindrähte a und b eingefügt, über ihnen befindet sich ein Glaswiderstand c, der jedoch dem aufsteigenden Quecksilber die Passage frei läßt. Beim Fallen des Thermometers aber reißt der Quecksilberfaden an der Stelle des Widerstands. Das untere Stück tritt in die Kugel zurück. Ist das Thermometer in Funktion und gelangt die untere Quecksilbersäule bis an den oberen Poldraht b, so tritt Stromschluß ein und die Gaszufuhr wird dann vermittels eines mit dem Thermo-

meter verbundenen Gasschließers abgestellt. Verläßt die Quecksilbersäule bei Sinken der Temperatur wieder den Poldraht b, so öffnet

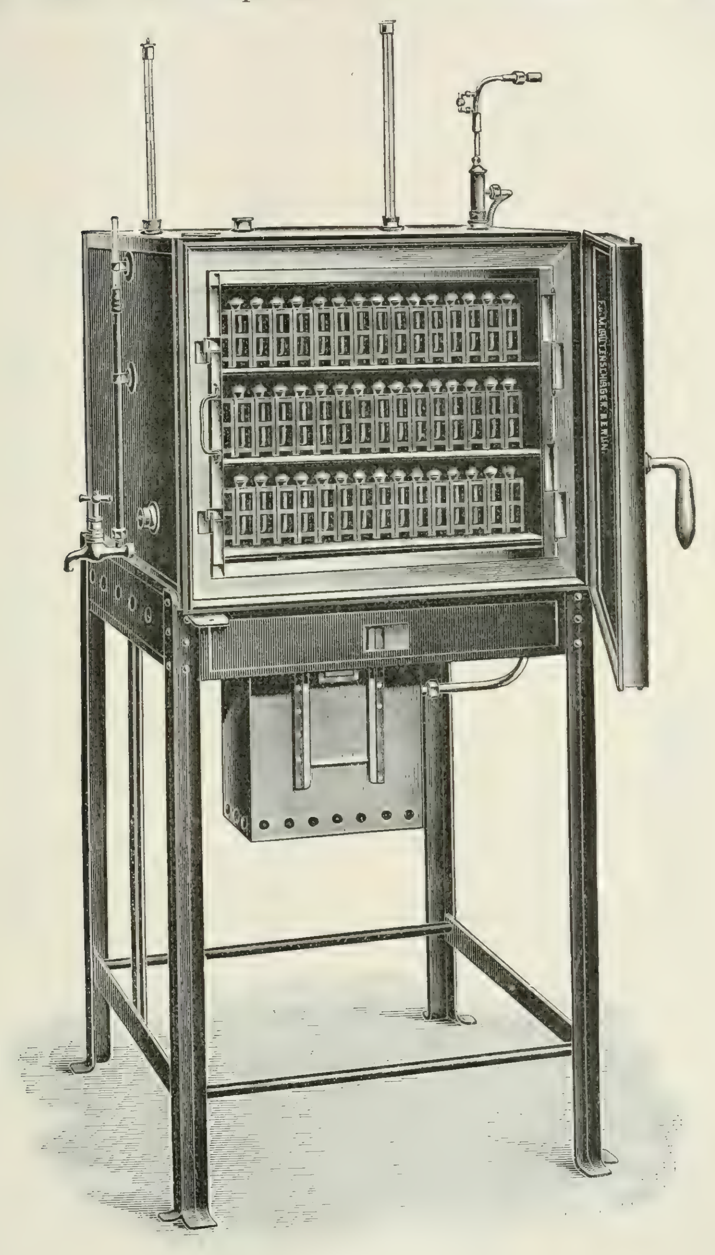


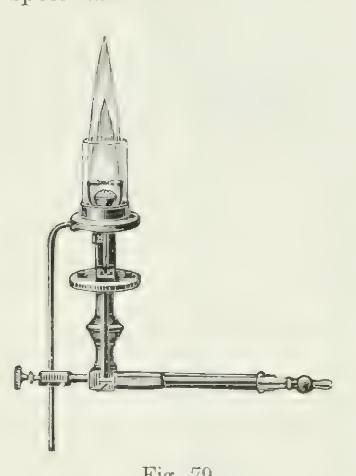
Fig. 78.

sich der Strom und die Gaszufuhr ist wieder frei. Der Gasschließer besteht aus einem Hebelarm mit Eisenkern, der bei Stromschluß

von einem Elektromagneten angezogen wird, wodurch die Gaszufuhr reguliert wird.

Von den zahlreichen Gasthermoregulatoren sind die gebräuchlichsten die auf dem Prinzip des Lothar Meyerschen beruhenden.

Der Spiralthermoregulator nach Lautenschläger (Fig. 81) besteht aus einem geschlossenen Glasrohr *G*, in dessen Unterteil eine offene Glasschlange *S* so eingeschmolzen ist, daß ein Regulierraum *R* entsteht, der das Quecksilber und die Regulierflüssigkeiten aufnimmt. Auf das Glasrohr *G* ist der Metallkopf *T* aufgesetzt, bestehend aus zylindrischem Rohr mit Stopfbüchse und gasdicht verschiebbarem Metallrohr. Zur Regulierung der Notöffnung *n* dient eine Zweigleitung mit Absperrhahn *H*.


Fig. 79.

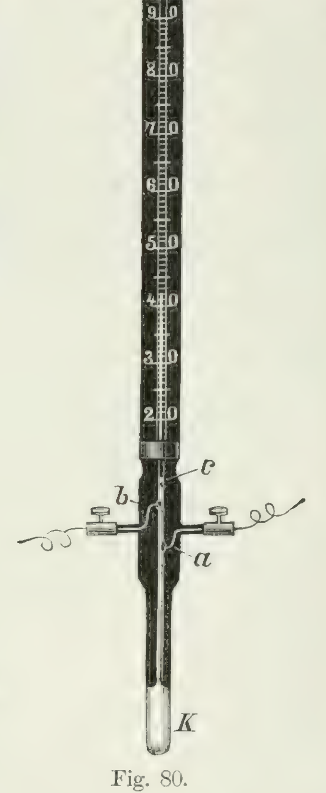


Fig. 80.

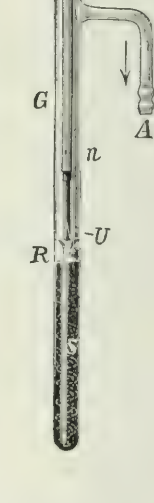
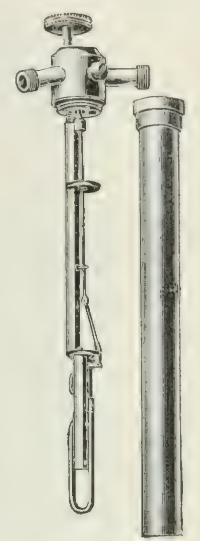


Fig. 81.

Die Inbetriebsetzung ist folgende: Der Glaskörper *G* wird in den Wasserraum des Brutapparates eingeführt und in eine Metallhülse mit Zirkulationsvorrichtung so gestellt, daß er sich nicht bewegen kann. *A* wird mit dem Brenner, *B* mit der Gasleitung verbunden. Sobald das Thermometer im Wasserraum des Apparates eine Temperatur anzeigt, die ungefähr 1,5—2° C unter dem einzustellenden Wärmegrad liegt, beobachtet man den Brenner und schiebt langsam und vorsichtig das Rohr *Z* so tief in das Quecksilber hinein, daß der Schlitz *U* vollständig verschwindet und nur durch die Reserveöffnung *n* Gas zum Brenner gelangen kann. Der Schlitz *U* des Metallrohres ist nicht sichtbar; man kann bei ganz allmählichem Einschieben des Rohres an dem Kleinerwerden der Flamme

erkennen, ob die Hauptgaszufuhr abgesperrt ist. Jetzt ist die Notflamme, die höchstens 20 mm hoch brennen darf, durch Drehen des Hahnes H auf diese Höhe einzustellen. Der Brenner selbst muß mindestens 150 mm vom Boden des Apparates entfernt sein. Steigt die Temperatur noch, dann ist entweder die Notflamme kleiner zu stellen oder das Gaszuführungsrohr Z, das mit Teilung versehen ist, um 1 mm und nach Bedarf noch weiter einzuschieben. Fällt dagegen die Temperatur unter den gewünschten Wärmegrad, dann ist das Rohr Z entsprechend mehr nach oben zu verschieben.


Fig. 82.

Der neue Thermoregulator von Leitz (Fig. 82) ist ganz aus Metall, ohne Glasteile und Quecksilber, und hat den Vorzug der Unzerbrechlichkeit. Nach erfolgter Einstellung hält er die Temperatur des Thermostaten genau auf $^1/_{10}$ Grad konstant. Er besteht im wesentlichen aus einer Feder, die sich mechanisch ausdehnt oder zusammenzieht, hierdurch wird die Gaszufuhr verschlossen resp. geöffnet. Die Regulierung der Temperatur geschieht durch die obere Schraube. Die Notflamme wird durch eine seitliche Schraube eingestellt.

Gabritschewski [122] versucht Thermostaten für beliebige Temperatur in einem Apparat mit Heizvorrichtung zu vereinigen. Er benutzt als polythermalen Apparat eine dem Ehrlichschen Fixierkupferblech entsprechende Kupferplatte, die an einem Ende durch einen Gasbrenner erhitzt wird und auf der an verschieden weit von dem Flammenende entfernten Stellen Temperaturen von 65—20° sich zur Züchtung ausnutzen lassen. Durch Aufstellen von doppelwandigen, im Außenteil mit Vaseline gefüllten Zylindern auf dem polythermalen Kupferblech lassen sich die gewünschten Temperaturen auch gleichmäßig in verschieden hohen Schichten über die Kupferplatte erhalten. Bei den Thermostaten mit zentralem Ofen erreicht man die Polythermie dadurch, daß man verstellbare Etageren verschieden weit vom Ofen aufstellt. Endlich hat Gabritschewski aus Kupfer einen zylindrischen Polythermostat mit übereinanderliegenden Abteilungen konstruiert, der nur eine Heizvorrichtung und einen Thermoregulator besitzt. Zur Erzeugung einer gleichmäßigen Temperatur in den verschiedenen Luftschichten der einzelnen Abteilungen können hier die beschriebenen Doppelzylinder mit Vaseline eingestellt werden. [Die Polythermostaten sind nach den Angaben vom Verfasser konstruiert durch Schwabe (Moskau), Lautenschläger (Berlin) und Wieseneg (Paris) zu beziehen.]

Handelt es sich darum, bei einem Brutschrank abwechselnd verschiedene Temperaturgrade zu erzeugen, so empfiehlt es sich, nach M. Neisser eine Batterie von verschieden eingestellten Thermoregulatoren vorrätig zu halten und jeweils den bestimmten zu benutzen.

An Stelle des Einzelbrutschrankes kann da, wo es sich um Züchtung von Bakterien in großen Massen handelt, die Brutkammer treten. Die Wände bestehen aus schlechtleitendem Material, die Heizung erfolgt am besten durch einen kleinen Gasofen mit Thermoregulation. Die Temperatur soll jederzeit von außen ablesbar sein.

Ein einfacher Brutapparat für die Bedürfnisse des praktischen Arztes ist von Walz[420] angegeben worden. Die Erwärmung erfolgt durch einen Einsatz, der mit Thermophormasse (essigsaures Natron) gefüllt ist. Vor dem Gebrauch wird der Einsatz für kurze Zeit in kochendes Wasser gesetzt. Beim Auskristallisieren des essigsauren Natrons wird die Wärme an den Brutofen allmählich abgegeben.

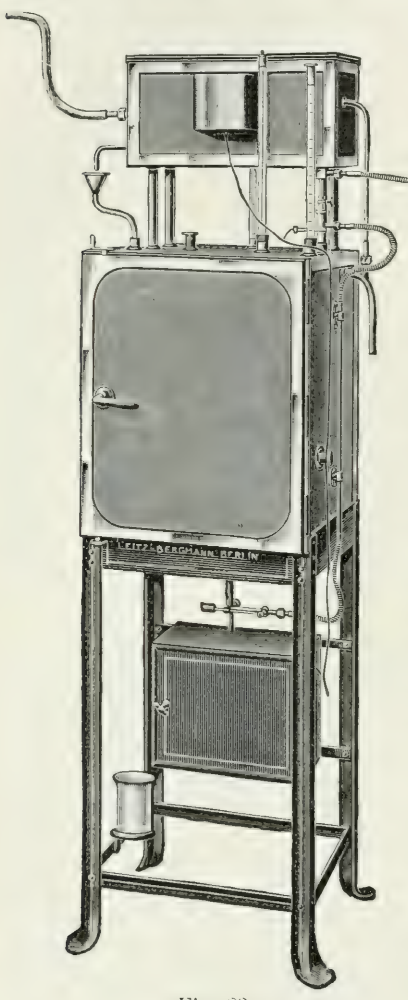


Fig. 83.

Man braucht für den gewöhnlichen Betrieb zwei Brutschränke, von denen der eine für Agarböden auf 37° eingestellt ist und der zweite für Gelatinenährböden die konstante Temperatur von 22° hat.

Der Brutschrank für Gelatinekulturen bei niederer Temperatur nach Bitter & Kolle (Fig. 83) besteht aus Brutschrank, Kaltwasseraufsatz mit Schwimmkugelventil, Elektromagnet und Ablaufventil.

Die Auslösung des Schwimmventils erfolgt durch Kontaktthermometer, das mit dem Elektromagneten verbunden ist; im Fuße des Apparates sind die Elemente untergebracht.

Der Gasbrenner ist mit Thermoregulator verbunden, damit der Wasserverbrauch möglichst eingeschränkt wird.

Der Brutapparat nach Hertwig ist für Temperaturen von 3—12° C bestimmt. Er besteht aus einem Brutschrank, der in einen starken Isolationsschrank eingebaut ist und einem Eisbehälter mit einer Vorrichtung, die das durchlaufende Wasser auf eine möglichst niedrige Temperatur abkühlt. Die automatische Regulierung des Wasserzuflusses erfolgt mittels einer elektrischen Auslösung durch ein Relais.

Die geimpften Kulturen werden für bestimmte Zeit, je nach der Wachstumsenergie, die bei den einzelnen Bakterienarten schwankt, in den Brutschrank eingestellt. Um bei langsam wachsenden Arten eine Eintrocknung des Nährmediums zu verhindern, überzieht man Reagenzglaskulturen mit einer Gummikappe (zu empfehlen konische Gummikappen nach P. Kaufmann), Petrischalen mit einem eng anschließenden Gummiring. Hesse benutzt bei langsam wachsenden Bakterien, um ein Eintrocknen des Schaleninhaltes zu vermeiden, hochrandige Petrischalen, die er nach Impfung ihres Inhalts umkehrt. Auf die Innenseite der jetzt als untere Schale dienenden Deckschale

kommt ein niederes Gefäß mit Wasser. Dadurch ist wochenlange Züchtung bei 37° ohne Austrocknung ermöglicht.

Da der Agar die Eigentümlichkeit besitzt, beim Erstarren Wasser auszupressen, das nachher im Brutschrank sich an dem Deckel der Petrischalen kondensiert und über die Oberfläche der Platten laufend die Keimtrennung illusorisch macht, so stellt man Agarplatten allgemein umgekehrt in den Brutschrank ein.

6. Methoden der Herstellung von Reinkulturen.

Ist auf Platten ein sichtbares Kolonienwachstum erfolgt, so werden sie aus dem Brutschrank herausgenommen, um die einzelnen Arten zu isolieren und rein zu züchten. Zu diesem Zweck betrachtet man die Platten zunächst bei schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop und sucht Aufschluß zu gewinnen über die Zahl der vorhandenen, verschiedenartig aussehenden Kolonien. Von diesen sucht man möglichst isoliert liegende aus, von denen Ausgangsmaterial zu Reinkulturen entnommen wird.

Man stellt eine solche, isolierte, am besten oberflächliche Kolonie scharf ein, entnimmt mittels einer ausgeglühten Platinnadel unter Kontrolle des Mikroskops einen Teil der Kolonie und überträgt diesen, nachdem man sich davon überzeugt hat, nur von einer Kolonie entnommen zu haben, auf ein Röhrchen mit schräg erstarrtem Nährboden, indem man den Draht vorsichtig darüber hinführt (Strichkultur), oder man sticht den infizierten Draht von oben in ein Röhrchen mit gerade erstarrtem Nährboden ein (Stichkultur). Wurde sicher nur von einer Kolonie abgeimpft, so wird eine Reinkultur der betreffenden Art in Stich- resp. Strichkultur erzielt. Soll die Stichkultur der mikroskopischen Untersuchung zugänglich gemacht werden, so legt man sie nahe der Wand des Reagenzglases an (Kràl).

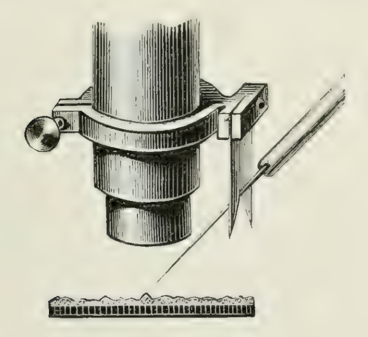
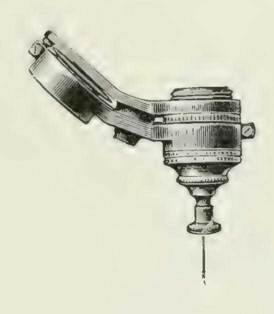


Fig. 84.



Fig, 84a.

Das Entnehmen von isolierten Kolonien, das „Fischen“, kann man sich dadurch erleichtern, daß man dem abimpfenden Platindraht einen Stützpunkt verleiht. Zu dem Zweck hat Prausnitz[323] mittels eines Ringes ein kleines Metallblech mit Einschnitt am Objektiv angebracht (Fig. 84). Unna hat ferner eine Bakterienharpune angegeben (Fig. 84a), die nach Einstellung der Kolonie an Stelle des Objektivs an den Revolver angeschraubt wird und beim Senken des Tubus die gewünschte Kolonie aussticht. Freymuth & Lickfet[114] haben die Bakterienharpune noch modifiziert.

Um bei Rollplatten den störenden Einfluß der Krümmung des Reagenzglases bei der Einstellung auszuschalten, legt man auf die unter die Linse des Mikroskops zu bringende Stelle mittels Zedernöls ein Deckglas auf. Die Abimpfung von Rollplatten geschieht mit einem winklig gebogenen Platindraht.

Das von der isolierten Plattenkolonie abgeimpfte Material wird auf das Nährmedium übertragen, das das beste Wachstum gewährleistet. Handelt es sich aber darum, die Identität der Kolonie erst festzustellen, so werden direkt aus dem Ausgangsmaterial oder von der gewonnenen Reinkultur noch Ueberimpfungen auf die verschiedensten Nährmedien vorgenommen, um aus der Art des Wachstums und dem sonstigen Verhalten zum Nährsubstrat Anhaltspunkte für die Bestimmung der Art zu gewinnen.

War die abgeimpfte Kultur nicht sicher rein, so benutzt man das abgefischte Material zunächst zu einer neuen Plattenserie.

Zur Gewinnung von Reinkulturen aus ganzen Organen und Gewebsteilen taucht Feoktistow [99] kleine Organteile 3—5 Sekunden in eine 10-proz. Alkalilösung und gibt sie dann sofort in das betreffende Nährmedium.

7. Die Betrachtung von Kulturen.

Morphologisch gleiche Arten können sich schon durch eine Verschiedenheit des Wachstums auf verschiedenen Nährmedien als different erweisen. Man achte bei Bouillonkulturen darauf, ob die Bouillon klar bleibt oder ob Niederschläge entstehen, die eventuell eine bestimmte Farbe haben. Die Niederschläge können verschiedenes Aussehen haben, bald sind sie bröckelig, bald zusammengeballt, bald schleimig, bald dünn. Beim Umschütteln veranlassen sie entweder eine gleichmäßige Trübung der Bouillon oder sie steigen in Form von Flocken auf oder als eine zusammenhängende geballte Masse. Die Bouillon kann ferner verschieden stark getrübt sein, ihre Konsistenz ändern, oberflächlich eine Haut bilden, die ihrerseits wieder ein verschiedenes Aussehen haben kann.

Sehr verschieden ist das Aussehen von Gelatinestichkulturen. Es ist bereits erwähnt, daß die Gelatine ein Eiweißkörper ist und daß verschiedene fermentbildende Bakterien imstande sind, sie zu verflüssigen, während andere sie gänzlich intakt lassen.

Bei nicht verflüssigenden Arten bildet sich bald Oberflächenwachstum allein, bald nur ein Wachstum längs des Stichkanals oder nur in dessen unteren Partien. Das Oberflächenwachstum ist bald flach, bald stark prominent (nagelförmig), bald gleichmäßig rund oder ungleichmäßig begrenzt. Die Konsistenz der Kulturmasse kann eine verschiedene sein, zäh oder weich. Der Impfstich kann zusammenhängend oder unterbrochen sein. Das Wachstum kann von der Einstichstelle in das Innere des festen Nährmediums gleichmäßig sich fortsetzen.

Bei den verflüssigenden Arten ist das Aussehen der Kulturen ein ganz verschiedenes, je nach der Schnelligkeit, mit der die Verflüssigung erfolgt. Der Verflüssigungstrichter ist bald schmäler, bald breiter und endigt spitz oder stumpf. An der Oberfläche können sich Häutchen bilden usw. Die Kulturen können eigene Farben zeigen oder das Nährsubstrat färben.

Das Kulturmaterial kann verschiedene Konsistenz besitzen. Es kann weich sein und feucht, oder trocken, schwer abhebbar und brüchig usw.

Um verschiedene Wachstumsformen einzelner Kolonien auf den gewöhnlichen festen Nährböden zu beobachten, bedient man sich am besten des Plattenverfahrens. Die Betrachtung der Kolonien geschieht zunächst mit ganz schwachen Vergrößerungen, darauf mit stärkeren. Für die Beobachtung von Kulturen in Reagenzgläsern empfiehlt sich der untenstehende kleine Apparat, der im wesentlichen aus einer Lupe besteht, die durch die Art ihrer Befestigung an dem Reagenzglas eine bequeme Betrachtung ermöglicht (Fig. 85). Man hat da auf die Größe, die Farbe, die Erhebung über die Oberfläche, die Durchsichtigkeit der Kolonie zu achten, ferner auf den Bau der ganzen Kolonie, ob sie homogen, oder ob sie granuliert ist, ob sie aus Schüppchen zusammengesetzt scheint oder aus langen Fäden usw.

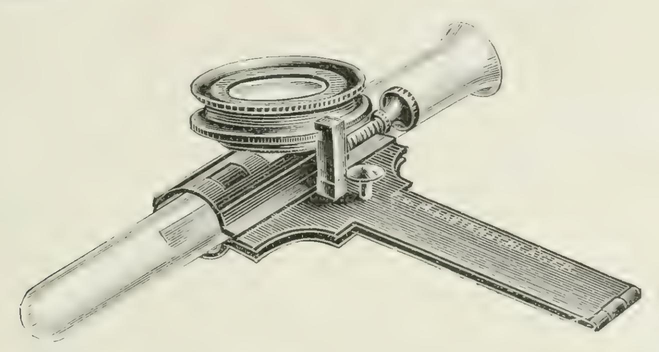


Fig. 85.

Der Rand endlich kann regelmäßig oder unregelmäßig begrenzt sein, zackig oder wellenförmig verfilzt, er kann Ausläufer besitzen, die ihrerseits wiederum verschiedenes Aussehen haben.

Auf Kartoffeln bilden sich bald dicke oder dünne, trockene oder feuchte, glatte oder runzlige Ueberzüge, bald kaum sichtbare Rasen, bald intensiv gefärbte, deutlich prominente Kolonien.

Sterilisierte Milch kann ohne Säurebildung oder mit Säurebildung fein- und grobflockig gerinnen. An die Gerinnung kann sich wieder eine Lösung des geronnenen Kaseïns anschließen oder nicht.

Noch schärfer treten Unterschiede hervor bei Verwendung der Kulturmedien, die speziell zur Differentialdiagnose dienen.

In traubenzuckerhaltigen festen Nährböden bilden sich bei gärungsfähigen Arten große Blasen im Innern, bei anderen nicht; bei säure- resp. alkalibildenden und bei reduzierenden Bakterien entstehen verschiedene Färbungen der mit betreffenden Zusätzen versehenen Nährmedien (s. unten).

Ist auf diese Weise bei pathogenen Arten, eventuell auch noch mit Zuhilfenahme des Tierversuchs, die Artbestimmung einer Reinkultur erfolgt, so wird die betreffende Art von Zeit zu Zeit auf ein neues Röhrchen mit Nährmaterial übertragen und so weiter gezüchtet. Das für die Uebertragung erforderliche Zeitintervall ist bei ver-

schiedenen Arten ein ganz verschiedenes und schwankt selbst bei sporenfreien zwischen wenigen Tagen und Monaten.

Die Reinzüchtung, bzw. die weitere Uebertragung der anaëroben Keime erfolgt, falls diese in der hohen Schicht gezüchtet, entweder indem man mit einer feinen Glaskapillare in den festen Nährboden einsticht und die Kolonie herausfischt oder in folgender Weise: Das Reagenzglas wird unter den nötigen aseptischen Kautelen zertrümmert, die so von der Glaswand befreite Agarsäule mit einem sterilen Messer in dünne Scheiben zerlegt und von den durch den Schnitt getroffenen Kolonien mit der Platinöse in der üblichen Weise weitere Uebertragungen vorgenommen.

An Stelle von Reagenzgläsern benutzt Burri[19] offene sterile Glasröhren von Reagenzglasdicke, die am unteren Ende durch einen gut schließenden sterilisierten Gummipfropf verschlossen sind. Von dem zu verimpfenden Material werden Verdünnungen unter Benutzung von Zuckeragar in der üblichen Weise in Reagenzgläsern angelegt, deren Inhalt alsdann in die Röhren gegossen und diese mit sterilem Wattepfropf verschlossen. Durch schnelles Abkühlen wird der Agar zum Erstarren gebracht. (Event. noch Ueberschichtung sterilen Agars.) Nach erfolgter Bebrütung entfernt man den Gummipfropf und läßt die Agarsäule aus der Röhre heraus auf ein Stück Filtrierpapier gleiten. Durch leichtes Anheben des Papiers bringt man den Zylinder in eine rollende Bewegung, wodurch seine Oberfläche getrocknet wird. Vom Agarzylinder werden nunmehr mit sterilem Messer Scheiben von 1—2 mm Dicke abgeschnitten, in sterile Schalen gelegt und in der oben beschriebenen Weise die Weiterimpfung vorgenommen.

Tedeschi[400] infiziert zur Uebertragung anaërober Keime sterile, mit Bouillon benetzte Glasperlen von 3 mm Durchmesser mit dem zu übertragenden Keim, bringt sie in geschmolzenen und wieder auf 42° abgekühlten Agar und legt α-, β-, γ-Röhrchen an, die er rasch zur Erstarrung bringt.

8. Konservierungsmethoden.

Um Kulturen dauernd aufzubewahren, muß man sie vor der Eintrocknung schützen, was durch einen luftdichten Abschluß zu erreichen ist. Die Kultur selbst braucht dabei vorher nicht unbedingt abgetötet zu werden, da bei Luftabschluß ohnedies das Wachstum bald sistiert. Der sicherste Abschluß wird durch Abschmelzen der Oeffnungen der Kulturgefäße erreicht (Soyka & Kràl[385]).

Czaplewski[71] wandte für Reagenzglaskulturen einen Paraffinverschluß an. Der Wattepfropf wird ein Stück weit in das Reagenzglas hineingestoßen und mit flüssigem Paraffin überschichtet, bis dieses nach dem Erstarren bis zur Mündung des Glases heranreicht. Petrischalen konservierte er auf die Weise, daß er bei umgekehrter Haltung der Schale den Zwischenraum zwischen beiden Hälften mit Paraffin ausgoß.

Sollen die Kulturen vor der Konservierung abgetötet werden, so erhalten sie zunächst einen Formalinzusatz (Hauser[156]). Schalenkulturen werden zu dem Zweck auf der Innenseite des Deckels mit Filtrierpapier ausgekleidet, das mit einer Formalinlösung betupft wird. Sie kommen dann in eine feuchte Kammer zu stehen, in der sich in

einem offenen Schälchen mit Formalin getränkte Watte befindet. Bei Reagenzglaskulturen wird das untere Ende des Wattepfropfs in Formalin getaucht und derartige Kulturen werden dann bis zur erfolgten Abtötung in ein luftdicht zu verschließendes zylindrisches Glas eingestellt, auf dessen Boden sich gleichfalls mit Formalin getränkte Watte befindet. Das Formalin härtet die Gelatine, ändert aber im übrigen weder das Aussehen der Kultur noch des Substrats. Um wirkliche Dauerkulturen zu erhalten, ist jedoch auch bei abgetöteten Kulturen ein luftdichter Abschluß, wie er bei Reagenzglaskulturen durch Abschmelzung erzeugt wird, zur Verhütung der Eintrocknung nötig. Um dies auch für Petrischalen sicher zu erreichen, hat PAUL [301] ein besonderes Verfahren angegeben. Er schließt die kulturtragenden Petrischalen nicht mit einem Deckel, sondern mit einer Glasplatte, die eine für die Schale passende tiefe Rinne hat. Die Abdichtung erfolgt durch geschmolzenen weißen Siegellack.

Zur Konservierung einzelner Kolonien in Form des mikroskopischen Präparates trocknete GARRÈ [132] ausgeschnittene Gelatinekolonien auf dem Objektträger und konservierte sie in Glyzeringelatine unter Deckglas. Aehnliche Verfahren rühren von PLAUT [319], LIPEZ [243], JACOBI [183] und GÜNTHER [142] her.

Auch von mit Formalin abgetöteten Platten lassen sich Präparate einzelner Kolonien auf Objektträgern herstellen. Der Einschluß erfolgt in verflüssigter Gelatine unter Deckglas. Zum Erstarren der Einschlußmasse werden die Präparate 24 Stunden Formalindämpfen ausgesetzt; Lackring zum Schutz gegen Eintrocknung.

Um den feineren Bau von Kolonien zu studieren, muß man das Substrat härten und färben. JACOBI übergießt zu dem Zweck Platten mit 1-proz. Lösung von Kaliumbichromat, läßt sie 1—3 Tage an der Luft stehen und löst sie nach Entfernung des Kaliumbichromats von der Unterlage. Nach 24-stündigem Auswaschen in Wasser und Härtung in Alkohol werden ausgeschnittene Stücke gefärbt. Einschluß in Kanadabalsam.

A. NEISSER [280] hat Schnitte mit dem Mikrotom aus den in analoger Weise vorbereiteten Gelatinestichkulturzylindern angefertigt und gefärbt.

WINKLER [431] hat Schnitte durch lebende Agarkulturen angelegt. Er verfertigte sich aus Paraffinblöcken Hohlzylinder, die unten mit Paraffin verschlossen wurden und goß sie mit Agar aus, der eventuell schon vorher infiziert war oder nachträglich durch eine Stichkultur geimpft wurde. Bei einem gewissen Grad des Wachstums wurden mit dem Mikrotom Schnitte unter Alkohol durch die Kultur angelegt.

Literatur zum III. Kapitel.

1. ABBA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, **1898**.
2. ABE, NAKAO, ebd., Bd. 44, Heft 7, **1907**.
3. ANZILOTTI, ebd., Bd. 40, Heft 5, **1906**.
4. ARENS, ebd., Bd. 15, **1894**.
5. BABES, ebd., Bd. 4, **1888**.
6. — ebd., Bd. 59, Heft 5—7, **1911**.
7. BABUCKE, ebd., Bd. 40, Heft 4, **1906**.
8. BAISCH, C., 13. Vers. d. deutsch. Ges. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Straßburg **1909**.
9. BARSIEKOW, Wien. klin. Rundsch., **1902**, Nr. 44.
10. BAUMANN, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 25.
11. BAUMANN & RIMPAU, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 47, Heft 1, **1908**.

12. Beck, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, **1897**.
13. Beijerinck, ebd., Bd. 9, **1891**.
14. — ebd., II. Abt., Bd. 3, **1897**.
15. — ebd., ref. I. Abt., Bd. 7. **1890**.
16. — II. Abt., Bd. 6, **1900**.
17. Berner, O., ebd., Bd. 37, Heft 3, **1904**.
18. Bernstein, ebd., Bd. 50, Heft 1, **1909**.
19. Bernstein, E. P. & Epstein, A. A., Journ. of inf. dis., Vol. 3, **1906**.
20. Besser, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 41, Heft 2, **1906**.
21. Biffi, U., ebd., Bd. 44, Heft 3, **1909**.
22. — Ann. d'igiene sperim., Vol. 13, Fasc. 4.
23. — Boll. delle sc. med., avril **1907**.
24. Bisserie, Ann. de l'Inst. Pasteur, **1907**, Nr. 3.
25. Bitter, Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, Heft 4, **1911**.
26. Blücher, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 8, **1890**.
27. Bohne, ebd., Bd. 61, Heft 2, **1908**.
28. Boit, H., Einfache u. sichere Identifizierung d. Typhusbac., Jena (G. Fischer) **1905**.
29. Bolton, Med. News, Vol. 1, **1887**.
30. Bondy, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 29, Heft 5.
31. Bordet, 77. Jahresvers. d. Brit. med. assoc., Juli **1909**.
32. Bordet & Gengou, Ann. de l'inst. Pasteur, **1906**.
33. Bosse, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, H. 6, **1903**.
34. Botkin, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 9, **1890**.
35. Boxer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, Heft 4, **1906**.
36. Braatz, ebd., I. Abt., Bd. 8, **1890**.
37. Brefeld, Botanische Unters. über Schimmelpilze, Bd. 1, **1872**.
38. Brongersma & van de Velde, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Heft 4, **1903**.
39. Bronstein J. & Grünblatt, G. N., ebd., I. Abt., Orig., Bd. 32, Nr. 6, **1902**.
40. Brudny, ebd., Bd. 57, Heft 5, **1911**.
41. Bruschettini, A., Ann. dell' ist. Maragliano, **1907**, fasc. 1.
42. Bruschettini & Ansaldo, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Heft 6, **1907**.
43. — — Gazzetta degli osped., Vol. 72, **1907**.
44. Bruynoghe, Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, Heft 1, **1910**.
45. Buchholz, W., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 56, Heft 2, **1907**.
46. Buchner, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 4, **1888**.
47. Buerger, Leo, ebd., Bd. 39, Heft 1, **1905**.
48. Bumm, Deutsche med. Woch., **1885**, u. Monographie Wiesbaden, Bergmann, **1887**.
49. Burri, R., Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 8.
50. — Das Tuscheverfahren, Jena (G. Fischer) **1909**.
51. Busson, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, Heft 5, **1911**.
52. Cache, A., ebd., Bd. 40, Heft 2, **1906**.
53. Calandra, ebd., Bd. 54, Heft 6, **1910**.
54. Calderini, A., ebd., Bd. 51, Heft 6, **1909**.
55. Cantani, ebd., I. Abt., Bd. 22, **1897**, u. Bd. 53, Heft 4, **1910**.
56. Capaldi, ebd., I. Abt., Bd. 20, **1896**.
57. Caulfeild, ebd., Bd. 49, Heft 3, **1909**.
58. Chatterjee, Lancet, 19. Okt. **1907**.
59. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, Heft 2, **1909**.
60. Clauditz, Hyg. Rundsch., Bd. 14, Nr. 15, **1904**.
61. Cohn, J., Beitr. zur Biol. der Pflanzen, **1872**.
62. Conradi, H., Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, Heft 3 u. 4, **1910**.
63. — Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 1.
64. — Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 34.
65. — ebd., **1906**, Nr. 49.
66. — Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 28.
67. — Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 29.
68. Crendiropoulo, M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, Heft 3, **1910**.
69. Crendiropoulo, M. & Panayotatou, ebd., Bd. 55, Heft 3, **1910**.
70. Cutolo, A., Boll. d. soc. dei natural. in Napoli, Anno 16, ser. 1, Vol. 16.
71. Czaplewski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, **1889**.
72. Dahmen, ebd., I. Abt., Bd. 12, **1892**.
73. le Dantec, C. r. soc. biol., **1907** u. **1908**.
74. Debrand, L., Ann. Pasteur, **1902**.
75. Delius & Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, **1897**.
76. Dietrich, Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, Heft 5, **1910**.
77. Dieudonné, ebd., Bd. 50, Heft 1, **1909**.
78. — Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol., München, 2. März **1909**.

79. DOEBERT, Arch. f. Hyg., Bd. 59, Heft 4, 1906.
80. DOEPNER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, Heft 5, 1909.
80[a]. DOERR, Wien. med. Wochenschr., 1909, Beil. Militärarzt, S. 273.
81. DOMINIKIEWICZ, ebd., Bd. 47, Heft 5, 1908.
82. DREUW, ebd., I. Abt., Orig., Bd. 36, Nr. 5, 1904.
83. v. DRIGALSKI, ebd., Bd. 41, Heft 2, 1906.
84. v. DRIGALSKI-CONRADI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 1902.
85. DROSSBACH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, 1893.
86. DWORETZKY, ebd., Bd. 37, Heft 4, 1904.
87. ELSCHNIG, Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 26.
88. — Verein der Aerzte in Prag, 16. Febr. 1910.
89. ELSNER, Hyg. Rundsch., 1894.
90. EMMERLING, Hyg. Rundsch., Bd. 14, Nr. 10, 1904.
90[a]. ENDO, S., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 35, 1904.
91. EPSTEIN, ST., ebd., Bd. 24, 1898.
92. — ebd., Bd. 28, 1900.
93. — ebd., Bd. 31, 1902.
94. ESCH, ebd., Bd. 52, Heft 1, 1909.
95. — Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 12.
96. v. ESMARCH, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1, 1886.
97. — Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 1, 1887.
98. FEHRS & SACHS-MÜKE, ebd., Bd. 48, Heft 1, 1909.
99. FEOKTISTOW, A., ebd., Bd. 51, Heft 6, 1909.
100. FERMI & BASSU, ebd., Bd. 35, Heft 5, 1904.
101. — — ebd., Bd. 38, Heft 2, 1905.
102. — — ebd., Bd. 38, Heft 3 u. 4, 1905.
103. FICHTNER, Med. Gesellsch., Leipzig, 6. Juni 1905.
104. FICKER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900.
105. FISCHER, B., Unters. d. Planktonexp., Leipzig u. Kiel 1894.
106. FORNET, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 22.
107. FORSTER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, 1897.
108. FRÄNKEL, A., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 10, 1886.
109. FRÄNKEL, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 3, 1888.
110. — Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 5, 1889.
111. FRÄNKEL, C., Hyg. Rundsch., Bd. 4, 1894.
112. — ebd., Bd. 5, 1895.
113. FREYMUTH, F., Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., 1907.
114. FREYMUTH & LICKFET, Deutsche med. Wochenschr., 1893.
115. FRIEDBERGER & REITER, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 5, 1911.
116. FROMME, Inaug.-Diss. Marburg, 1891.
117. FROMME, F., Centralbl. f. Gynäkol., Bd. 61, Nr. 35, Heft 3, 1907.
118. FROMME, F. & HEYNEMANN, TH., Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 19.
119. FÜRTH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, Heft 1, 1908.
120. FRUGONI, ebd., Bd. 53, Heft 5, 1910.
121. FURNTRATT, ebd., Bd. 39, Heft 4, 1905.
122. GABRITSCHEWSKI, G., ebd., Bd. 10, 1891.
123. — ebd., I. Abt., Orig., Bd. 31, Nr. 15, 1902.
124. — ebd., I. Abt., Orig., Bd. 31, Nr. 16, 1902.
125. GAEHTGENS, W., Diss. Straßburg i. E., 1904.
126. — Arch. f. Hyg., Bd. 52, Heft 3, 1905.
127. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, Heft 5, 1905.
128. GAEHTGENS & BRUCKNER, ebd., Bd. 53, Heft 5, 1910.
129. GAEHTGENS & KAMM, Münch. med. Wochenschr., 1910, Nr. 26.
130. GAFFKY, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881.
131. GALIMARD & LACOMME, Ref. Hyg. Rundsch., 1908.
132. GARRÉ, Fortschr. d. Med., 1886.
133. GASPERI & SAVINI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, Heft 3, 1911.
134. GILDEMEISTER, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 33, Heft 3, 1910.
135. GINS, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, Heft 5, 1909.
136. GLAGE, F., ebd., I. Abt., Orig., Bd. 33, Nr. 6, 1903.
137. GLASER & HACHLA, ebd., Bd. 57, Heft 4, 1911.
138. GLOBIG, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3, 1887.
139. GORDON, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, Heft 5, 1904.
140. GRACOWSKI, ST. & NESTOR, N., Spital, 1906, Nr. 5.
141. GRUBER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 1, 1887.
142. GÜNTHER, Deutsche med. Wochenschr., 1889.
143. GUTH, F., Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, Heft 2, 1909.

144. Hachla & Holobut, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, Heft 2, **1909**.
145. Haegeler, ebd., I. Abt., Bd. 17, **1895**.
146. Hagemann, Hyg. Rundsch., Bd. 14, Nr. 13, **1904**.
147. Hammerl, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, S. 658, **1901**.
148. — ebd., Bd. 31, Nr. 12, **1902**.
149. Hammerschmidt, ebd., Bd. 40, Heft 5, **1906**.
150. Hanna, Journ. pathol. and bacteriol., Vol. 5.
151. Harras, P., Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 46.
152. Harrison & Vanderbeck, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, Heft 5, **1909**.
153. Hart, Carl, ebd., Bd. 50 Heft 4, **1909**.
154. Hata, S., ebd., Bd. 46, Heft 6, **1908**.
155. Hauser, Ueber Fäulnisbakterien, **1885**.
156. Hauser, Münch. med. Wochenschr., **1893**.
157. Heim, Lehrb. **1911**.
158. — Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, Nr. 15, **1901**.
159. — ebd., Bd. 53, Heft 5, **1910**.
160. — ebd., Bd. 55, Heft 5, **1910**.
161. — Deutsche med. Wochenschr., **1907**.
162. Heinemann, P. G., Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Ref., Bd. 10, Nr. 11, 12, **1907**.
163. Heller, Berl. klin. Wochenschr., **1890**.
164. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Heft 1, **1905**.
165. — 3. Tagung der fr. Vereinigung f. Mikrobiol. im Juni **1909**.
166. Hesse, R. & W., Deutsche med. Wochenschr., **1885**.
167. Hesse, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11, **1892**.
168. — ebd., Bd. 15, **1893**.
169. — ebd., Bd. 31, **1899**.
170. — ebd., Bd. 46, **1904**.
171. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, Heft 1, **1908**.
172. Hetsch, H., ebd., I. Abt., Orig., Bd. 34, Nr. 6, **1903**.
173. v. Hibler, Untersuch. über die pathogenen Anaëroben, Jena, G. Fischer, **1910**.
174. Hildebrandt, Hyg. Rundsch., Bd. 12, **1902**.
175. Hilgermann, R., Klin. Jahrbuch, Bd. 19, Heft 3, **1908**.
176. Hirschbruch & Schwer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 34, Nr. 6, **1903**; Bd. 36, Nr. 1, **1904**.
177. Hoerder, C., Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 27.
178. van't Hoff, J. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, **1901**.
179. Holten, ebd., Bd. 13, **1893**.
180. Hörnig, Med. Gesellsch. Leipzig, 14. Januar **1908**.
181. Hueppe, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 4, **1888**.
182. Huntermüller, ebd., Bd. 50, Heft 1, **1909**.
183. Jacobi, ebd., Bd. 3, **1888**.
184. Jokott, ebd., I. Abt., Bd. 25, **1899**.
185. Jorns, Hyg. Rundsch., **1904**, Nr. 15.
186. Jurewitsch, W., Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, Heft 5, **1908**.
187. Kalberlah, F., Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 48.
188. Kamen, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, **1892**.
189. Kanthack & Stephens, ebd., Bd. 19, **1896**.
190. Karlinski, Hyg. Rundsch., **1895**.
191. Kaspareck, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 32, Nr. 5, **1902**.
192. Kathe, H. ebd., Bd. 55, Heft 5, **1910**.
193. Kathe & Blasius, ebd., Bd. 52, Heft 5, **1909**.
194. Kaufmann, ebd., Bd. 10, **1891**.
195. Kayser, H., ebd., Bd. 42, Heft 2, **1906**.
196. — Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 17.
197. — ebd., **1906**, Nr. 40.
198. — ebd., **1907**, Nr. 22.
199. Kedrowski, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, **1895**.
200. — ebd., Bd. 37, **1902**.
201. Kier-Petersen & Kirstinn Björnsen, Dansk Klinik, **1909**.
201[a]. Kiefer, Berl. klin. Wochenschr., **1895**, Nr. 15.
202. Kindborg, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, Heft 6, **1908**.
203. Kiralyfi, Gezar, ebd., Bd. 42, Heft 3 u. 4, **1906**.
204. Kirchner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, **1890**.
205. Kirstein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, Heft 4, **1911**.
206. — Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 51.
207. Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 7, **1889**.
208. Kitasato & Weyl, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 8, **1890**.

209. Kitt, Th., Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, Heft 6, 1909.
210. Klebs, Arch. f. exp. Pathol., 1873.
211. Klein, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 1898.
212. Klimenko, ebd., Bd. 46, 48, 50, 1908—1909.
213. Klinger, Inaug.-Diss. Straßburg, 1904.
214. Klopstock, Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 34.
215. Koch, R., Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881.
216. — ebd., Bd. 2, 1884.
217. — Deutsche med. Wochenschr., 1885.
218. Koch, W., 37. Vers. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir., 1908.
219. Komma, F., Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, Heft 1, 1910.
220. Körber, B., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16, 1894.
221. Krause, Fr., Arch. f. Hyg., Bd. 34, H. 1, 1902.
222. Král, Verh. d. deutsch. dermatol. Ges., 1889.
223. — Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 6, 1889.
224. Kruse, ebd., Bd. 15, 1894.
225. Kulka, ebd., Bd. 59, Heft 5—7, 1911.
226. Kuntze, ebd., Bd. 44, 1907.
227. Kürsteiner, J., ebd., II. Abt., Bd. 19, 1907.
228. Küster, ebd., I. Abt., Bd. 40, Heft 2, 1906.
229. — ebd., Bd. 50, Heft 4, 1909.
230. Kutscher, K., ebd., Bd. 45, Heft 3, 1908.
231. Laboschin, J., Studien über die Verwendbarkeit eines neuen Eiweißkörpers f. bakteriol. Kulturzwecke, Inaug.-Diss. Freiburg, Schweiz, 1898.
232. Lagerheim, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 11, 1892.
233. Langstein & Mayer, ebd., Bd. 35, Nr. 2, 1904.
234. Latzel, Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 30.
235. Laubenheimer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, Heft 2, 1909.
236. Lentz, O., ebd., Bd. 53, Heft 3, 1910.
237. Lentz & Tietz, Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 49.
238. — — Klin. Jahrbuch, 1905.
239. Leuriaux & Geets, Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, Heft 6, 1906.
240. Liborius, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1, 1886.
241. Liefmann, Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 17.
242. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, Heft 4, 1908.
243. Liepez, ebd., I. Abt., Bd. 1, 1887.
244. Lipschütz, ebd., I. Abt., Orig., Bd. 36, Nr. 5, 1904.
245. Lister, Transact. of the pathol. soc., London, Vol. 29, 1878.
246. Loeffler, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 2, 1884.
247. — Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 36.
248. — ebd., 1906, Nr. 8.
249. — ebd., 1907, Nr. 39.
250. Loeffler, F., Walter, S., Dibbelt, S. & Wehrlin, J., ebd., 1909, Nr. 30.
251. Loening, F., Münch. med. Wochenschr., 1910, Heft 4.
252. Lubenau, C., Arch. f. Hyg., Bd. 61, Heft 3, 1907.
253. — Hygien. Rundsch., Jahrg. 17, 1907.
254. Lüdke & Polauv, Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 1.
255. Maassen, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 9, 1894.
256. Mandelbaum, Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 48.
257. Mandelbaum & Heinemann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, Heft 3, 1910.
258. Marino, F., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 21, Nr. 12, 1907.
259. Marpmann, Zeitschr. f. angew. Mikrosk., Bd. 13, 1907.
260. — ebd., Bd. 15, Heft 1, 1909.
261. Marschall, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Heft 3, 1905.
262. Marx, E., Münch. med. Wochenschr., 1910, Nr. 7.
263. Marzinowsky, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 62, Heft 3, 1909.
264. Mayer, O., Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, Heft 5 u. 6, 1910.
265. Megele, ebd., Bd. 52, Heft 5, 1909.
266. Mereschkowsky, ebd., Bd. 33, Heft 5, 1903.
267. — ebd., I. Abt., Orig., Bd. 33, Nr. 5, 1903.
268. Meyer, F., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 63, Heft 6.
269. Meyerstein, W., Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Heft 5, 1907.
270. — Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 38.
271. — ebd., 1906, Nr. 44.
272. Meyerstein, W. & Rosenthal, B., ebd., 1904, Nr. 27.
273. Morris, Arch. f. Hyg., 1897.
274. Mühlens, Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 29.

275. Mühlens, P., Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, Heft 4, **1909**.
276. Mühlens, P. & Löhe, ebd., Bd. 47, Heft 4, **1908**.
277. Müller, Reiner, Physiol. Verein in Kiel, 8. Febr. **1909**.
278. Müller & Gräf, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 2.
279 Nägeli, Unters. über niedere Pilze, München u. Leipzig, **1882**.
280. Neisser, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 3, **1888**.
281. Neisser, zit. nach Marx, Diagnostik, Serumtherapie u. Prophylaxe der Infektionskrankh., Berlin **1902**.
282. Neufeld-Woithe, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, Heft 3, **1910**.
283. Neumann, G., Arch. f. Hyg., Bd. 59, Heft 2, **1906**.
284. — ebd., Bd. 60, Heft 1, **1907**.
285. Nieter, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 17.
286. Nikiforoff, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 8, **1890**.
287. Noguchi, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 29.
288. Novy, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, **1894**.
289. Nowack, Arch. f. Hyg., Bd. 53, Heft 4, **1905**.
290. — ebd., Bd. 54, **1905**.
291. Nuttall, H. F., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, **1895**.
292. Oldekop, ebd., Bd. 35, **1904**.
293. Omelianski, ebd., II. Abt., Bd. 8, Heft 22, **1902**.
294. — ebd., I. Abt., Bd. 34, Heft 1, **1903**.
295. Ottolenghi, ebd., I. Abt., Bd. 58, Heft 4, **1911**.
296. Padlewsky, ebd., Bd. 47, Heft 4, **1908**.
297. — Russky Wratsch, **1908**, Nr. 12.
298. Pasteur, Compt. rend., T. 45, **1857**.
299. — ebd., T. 45, **1861**.
300. Paul, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, **1894**.
301. Paul, Th., ebd., Bd. 29, **1901**.
302. — Münch. med. Wochenschr., **1901**.
303. Peabody & Pratt, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, Heft 6, **1908**.
304. Pende & Viviani, L., ebd. Bd. 44, Heft 3, **1907**.
305. Peré, Ann. Pasteur, **1882**.
306. Permin, Centralbl. f. Bakt., Bd. 57, Heft 6, **1911**.
307. Pergola, M., ebd., Bd. 54, Heft 5, **1910**.
308. — ebd., Bd. 59, Heft 1, **1911**.
309. Petri, ebd., I. Abt., Bd. 1, **1887**.
310. Petri & Maassen, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8, **1893**.
311. Petruschky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 6, **1889**.
312. Pfeiffer, R., Deutsche med. Wochenschr., **1892**.
313. — Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13, **1893**.
314. Pfuhl, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Heft 4, **1907**.
315. Pies, Arch. f. Hyg., Bd. 62, Heft 2, **1907**.
316. Piorkowski, Berl. med. Gesellsch., Sitz. v. 25. Jan. **1899**.
317. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, Heft 4, **1906**.
318. — Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 14.
319. Plaut, Fortschr. Med., **1886**.
320. Poppe, Kurt, Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, Heft 6, **1910**.
321. Poppe, ebd., Bd. 58, Heft 5, **1911**.
322. dal Pozzo, Med. Jahrbücher, **1887**.
323. Prausnitz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, **1891**.
324. — Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 19.
325. — Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 48.
326. Prosskauer & Beck, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, **1894**.
327. Raskin, M., Petersb. med. Wochenschr., **1887**.
328. Reischauer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, Heft 1, **1905**.
329. Remy, L., Ann. de l'inst. Pasteur, **1901**.
330. Reuschel, F., Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 25.
331. Rille, Med. Gesellsch. Leipzig, 11. Juli **1905**.
332. Rivas, D., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 32, Nr. 11, **1902**.
333. Roberts, Philosophic. transact. of the r. soc., **1874**.
334. Rolly, Med. Ges. Leipzig, 7. Mai **1907**.
335. Rosam, K., Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 12, Heft 11/16, **1904**.
336. Rosenberger-Philadelphia, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, Heft 3, **1909**.
337. Rosenhauer, Biol. Abt. d. ärztl. Vereins Hamburg, 6. Juli **1909**.
338. Rosenthal & Schultz, Biol. Centralbl., Bd. 8, **1888**.
339. Rosen-Runge, Biol. Abt. d. ärztl. Vereins zu Hamburg, 18. Dez. **1906**.
340. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, Heft 5, **1907**.

341. Roth, Hyg. Rundschau, Bd. 13, Nr. 10.
342. Roth, Ficker, Hoffmann, Arch. f. Hyg., Bd. 49.
342[a]. Rothberger, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 1898.
343. Rothe, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Heft 6, 1907.
344. — ebd., Bd. 46, Heft 7, 1908.
345. Roux, Ann. Pasteur, T. 1, 1887.
346. — ebd., T. 2, 1888.
347. Ruzicka, St., Arch. f. Hyg., Bd. 58, Heft 4, 1906.
348. Sachs, E., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 63, Heft 3, 1909.
349. Sachs-Müke, Klin. Jahrb., Bd. 21, Heft 2, 1909.
350. Sakharoff, Ann. Pasteur, T. 6, 1892.
351. Salomon, E., Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, Heft 1, 1908.
352. Salomonsen, Botan. Zeitung, 1876 u. 1880.
353. — Techn. élém. de Bact. (a. d. Dänischen übersetzt v. Durand-Fardell), Paris 1891.
354. Sanfelice, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14, 1893.
355. Sangiorgi, Pathologica, Vol. 2, No. 34, 1910.
356. Schenk, Allg. Wien. med. Ztg., 1887.
357. Schereschewsky, J., Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, Heft 1, 1908.
358. — Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 19.
359. — ebd., 1909, Nr. 29.
360. — ebd., 1909, Nr. 38.
361. Schill, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 5, 1899.
362. Schindler, H., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 63, 1909.
363. Scholtz, ebd., Bd. 27, 1889.
364. Schottelius, E., Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 42.
365. Schottmüller, ebd., 1903, p. 849.
366. Schouten, Ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 1901.
367. — Zeitschr. f. wiss. Mikrosk., Bd. 22, H. 1, S. 10.
368. Schröder, Cohns Beiträge, Bd. 1, 1872.
369. Schüffner, Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 35.
370. Schultze, W., ebd., 1907, Nr. 24.
371. Schumacher, Klin. Jahrb., Bd. 21, Heft 2, 1909.
372. — Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 54, Heft 1, 1906.
373. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, Heft 6 u. 7, 1906.
374. Seemann, Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 14.
375. Segin, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, H. 3, 1903.
376. Sellards, ebd., Bd. 37, H. 4, 1904.
377. Serkowski, ebd., Bd. 37, H. 4, 1904.
378. Seiffert, Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 3.
379. Shaw, E., Zeitschr. f. anal. Chem., 44. Jahrg.
380. Simmonds, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 1897.
381. Sineff & Drostowitsch. ebd., Bd. 52, Heft 3, 1909.
382. Slupski, ebd., I. Abt., Bd. 30, 1901.
383. Smith, ebd., Bd. 18, 1895.
384. Soyka, Deutsche med. Wochenschr., 1888.
385. Soyka & Král, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 4, 1888.
386. Sparmberg, F. & Amako, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, Heft 1, 1909.
387. Spengler, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 42, 1903, u. Bd. 51, 1905.
388. Spronck, Ann. Pasteur, 1895.
389. Stamm, Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, Heft 7, 1906.
390. Sterling, ebd., II. Abt., Bd. 1, 1895.
391. — ebd., Bd. 38, Heft 4, 1905.
392. Stokvis, S. C., Nederl. tijdschr. v. geneesk., 1910, Nr. 1.
393. Stolpp, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, Heft 3, 1911.
394. Streng, O., ebd., Orig., Bd. 34, Nr. 6, 1903.
395. Stüler, A., ebd., Bd. 37, Heft 2, 1904.
396. Stutzer & Burri, ebd., II. Abt., Bd. I, 1895.
397. v. Szaboky, J., ebd., I. Abt., Orig., Bd. 43, 1907.
398. Tarchanoff & Kolessnikoff, Ref. Zeitschr. f. wiss. Mikrosk., Bd. 4, 1887.
399. Tarozzi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Heft 5, 1905.
400. Tedeschi, A., ebd., Bd. 54, Heft 2, 1910.
401. Thalmann, ebd., Bd. 27, 1900, Bd. 31, 1902.
402. Thalmann, ebd., Bd. 54, Heft 1, 1910.
403. Trapani, Gaz. d. osped. e. d. clin., 1905, Nr. 58. Ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 37, 1905.
404. Trenkmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 1898.

405. Turro, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 1895.
406. — ebd., Bd. 31, Nr. 4, 1902.
407. Tuschinsky, M., ebd., Bd. 54, Heft 1, 1910.
408. Uhlenhuth & Xylander, Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 8.
409. Unna, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, 1891.
410. — ebd., Bd. 11, 1892.
411. Uschinsky, ebd., Bd. 14, 1893.
412. Uyeda, Bull. of the imp. centr. agr. exp. stat. Japan, Vol. 1, 59, 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref. Bd. 39, 1907.
413. Vannod, Th., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 40, Heft 1, 1906.
414. — ebd., Bd. 44, Heft 1, 1907.
415. — ebd., Bd. 44, Heft 2, 1907.
416. Vay, F., ebd , Bd. 55, Heft 3, 1910.
417. Vial, F., Hyg. Rundsch., Jahrg. 17, 1907.
418. Volpino & Fontana, Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, Heft 7, 1906.
419. Vourloud, ebd., Bd. 40, Heft 5, 1900.
420. Walz, Münch. med. Wochenschr., 1900.
421. Wassermann, Berl. med. Wochenschr., 1897.
422. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898.
423. Weleminsky, Wissensch. Gesellsch. deutsch. Aerzte in Böhmen, 1906.
424. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, Heft 3, 1906.
425. — ebd., Bd. 42, Heft 4, 1906.
426. Mc Weenie, 77. Brit. med. assoc., 1909.
427. Werbitzki, Arch. f. Hyg., Bd. 69, 1909.
427[a]. Wertheim, Arch. f. Gynäkol., Bd. 42.
427[b]. — Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 50.
428. Wesener, Hyg. Rundsch., Bd. 4, 1894.
429. Wiens, Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 32.
430. — ebd., Nr. 19, 1909.
431. Winkler, Fortschr. d. Med., Bd. 11.
432. Wolff, M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, Heft 7, 1908.
433. Wolff-Eisner, A., ebd., Bd. 49, Heft 5, 1909.
434. Wright, ebt., I. Abt., Bd. 27, 1900.
435. Wrzosek, ebd., Bd. 43, Heft 1, 1907.
436. — ebd., Bd. 44, Heft 6, 1907.
437. — Wien. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 48.
438. — Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 51.
439. Zeidler, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Heft 5, 1907.
440. Zettnow, ebd., I. Abt., Bd. 15, 1894.
441. Zielleczky, R., ebd., Bd. 32, Nr. 10, 1902.
442. Zinno, A., Riforma med., Roma, Anno 17, Vol. 4, Nr. 64, 759.
443. Zörkendörfer, Arch. f. Hyg., Bd. 16, 1893.
444. Zupnik, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 1898.

IV. Kapitel.

Methoden des Nachweises der Bakterien im Körper, in Luft, Boden und Wasser.

A. Methoden des Nachweises der Bakterien im Körper.

Die Entnahme der zu untersuchenden Körperflüssigkeiten, Sekrete, Exkrete, Eiter etc., hat nach Möglichkeit aseptisch zu erfolgen, auch darf das Untersuchungsmaterial zunächst nicht mit Antisepticis in Berührung kommen.

1) Untersuchung von Blut. Kleinere Blutmengen gewinnt man aus dem Ohrläppchen oder der Fingerstreckseite (besser als Fingerbeere). Die Haut wird an dieser Stelle mit Alkohol und Aether

gesäubert und vollkommen trocknen gelassen. Man sticht dann mit einer sterilen Nadel oder Lancette (Fig. 86) ein oder bedient sich hierzu der FRANKEschen Nadel (Fig. 87), des SCHOTTELIUSschen [95] Hämostix (Fig. 88) oder einer feinen eben ausgezogenen, daher sterilen Glasnadel nach WRIGHT. — Erfolgt die Blutentnahme aus dem Finger. so umwickelt man diesen, vom proximalen Ende beginnend, mit einer Binde oder einem kleinen dünnen Gummischlauch in der Weise, daß eine leichte Stauung der Venen eintritt. — (Vergleiche auch die im Kap. III beschriebene Blutentnahme nach SCHOTTELIUS zur Herstellung von Blutnährböden.)

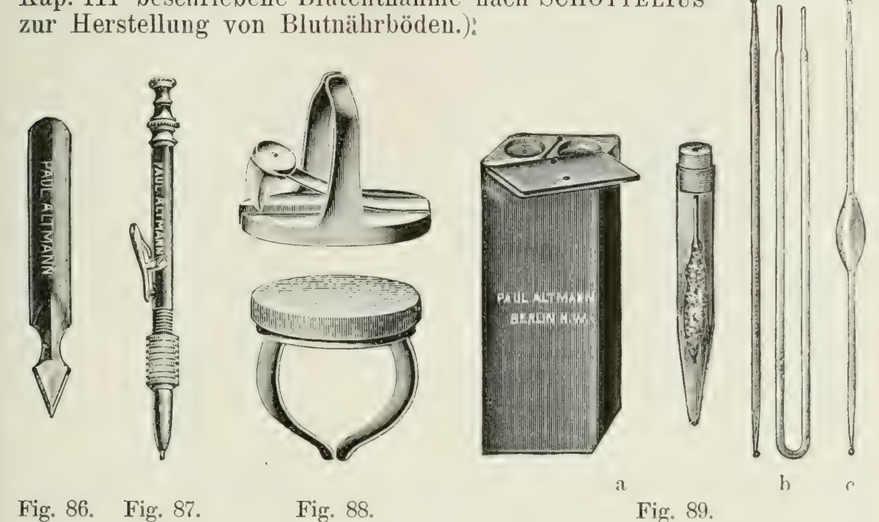


Fig. 86. Fig. 87. Fig. 88. Fig. 89.

Das Aufsaugen des Blutes erfolgt in sterilen Röhrchen [mit Wattebausch nach CZAPLEWSKI [8] (Fig. 89a), nachher zentrifugieren], oder in U-Röhrchen nach NEISSER (Fig. 89b). Der Vorteil der U-Röhrchen nach NEISSER besteht darin, daß man nach dem Zentrifugieren mit einer Feile die serumhaltigen Teile der beiden Schenkel abschneiden und den Inhalt direkt in eine Meßpipette einfließen lassen kann.

Man kann auch Kapillaren, deren Enden vorher abgebrochen worden oder Glaskapseln, die an beiden Enden in Kapillaren ausgezogen sind, benutzen (Fig. 89c).

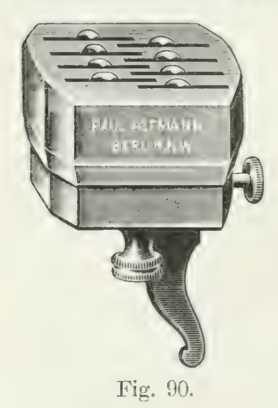
Die Herstellung dieser geschieht in der folgenden Weise nach WRIGHT (zitiert nach REITER [83]): Man schneidet sich mit dem Glasmesser etwa 40 cm lange Glasröhren von 4 mm Durchmesser, erhitzt unter Rotieren in der Spitze der Bunsenflamme eine Stelle, die etwa 3 cm vom rechten Ende entfernt ist, bis zur Rotglut und Weichwerden des Glases, nimmt die erhitzte Glasröhre aus der Flamme und zieht diese außerhalb der Flamme in mäßig raschem Tempo aus. Einige Sekunden hält man die ausgezogene Röhre gespannt, damit das Glas in gerader Linie erkaltet, und trennt dann an der dünnsten Auszugsstelle die beiden Teile durch kurzes Erhitzen und Ausziehen in der Flamme. — Das rechte Ende kann man eventuell als Pipette verwenden, der linke erhaltene Teil wird weiter zur Kapsel verarbeitet; die Stelle der Röhre, an der die Verdickung endet, wird bis zur Rotglut erhitzt, wieder ausgezogen und das rechte Ende am Schluß des Ausziehens kurz nach unten vorn umgebogen, so daß ein spitzer

Winkel entsteht. In der Bunsenflamme wird die so erhaltene Kapsel in der schon beschriebenen Weise von dem übrigen linken Teil der Röhre getrennt. Rechts ist die fertige Kapsel, links bleibt eine spitz ausgezogene Glasröhre, wie sie eben verarbeitet wurde: diese Technik wiederholt sich, bis die Glasröhre gänzlich aufgebraucht ist. Reiter empfiehlt Glaskapseln, bei denen kein Umbiegen am Ende des Ausziehens stattfindet: die fertige Glaskapsel besitzt daher eine Spindelform und eignet sich besonders gut zur Blutentnahme in der Praxis, weil die Kapseln leicht in einem leeren Reagenzglas zu transportieren sind (Fig. 89 c). Da man den Kapselteil dieser Röhrchen beliebig groß machen kann, ist auch das Auffangen größerer Blutmengen (z. B. aus der Ohrvene der Kaninchen) leicht durchführbar.

Die Blutentnahme mit diesen Kapseln oder gewöhnlichen Kapillaren erfolgt in der Weise, daß man nach Abbrechen der Kapillarenenden eine Oeffnung der Kapillare in wagerechter Haltung an den herausquellenden Bluttropfen heranführt, durch Kapillarattraktion tritt das Blut selbständig in das Röhrchen hinein. Ist es genügend gefüllt, so erwärmt man das leere Ende des Röhrchens eine Sekunde in der Flamme und schmilzt dieses Ende in der Sparflamme des Bunsenbrenners zu. Hierauf legt man das Röhrchen auf den Tisch (kühle Unterlage), es zieht sich dann das Blut des noch offenen Teiles weiter in das Röhrchen hinein, so daß nun auch dieses Ende in der Sparflamme des Bunsenbrenners zugeschmolzen werden kann. Durch einfaches Liegenlassen der Röhrchen scheidet sich das Serum von dem Blutkuchen: Zentrifugieren beschleunigt diese Trennung.

Zum Nachweis von Milzbrandbacillen im Blut benutzt man nach Forster [23] Gipsstäbchen, die mit dem angetrockneten Blut den Untersuchungsämtern zugeschickt werden können. Das Material dient sowohl zur mikroskopischen Untersuchung wie zur Züchtung. Für letztere wird das beimpfte Kulturmedium zur Abtötung anderer Bakterien 10 Minuten lang bei 65 ° gehalten.

Für manche bakteriologische Untersuchungen benötigt man größere Blutmengen: diese kann man durch Schröpfkopf am Rücken entnehmen. Die Haut wird mit Seife, Alkohol und Aether gereinigt und ein trockener, über der Flamme einen Moment (zur Verdünnung der Luft) erwärmter Schröpfkopf wird aufgesetzt. Hat er „gezogen", so wird er abgenommen, mit einem sterilen Schnepper (s. Fig. 90) an der vorbehandelten Stelle die Inzision gemacht und ein steriler Schröpfkopf sofort wieder aufgesetzt.


Fig. 90.

Sehr praktisch ist der von Sormani angegebene und in den Vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf Berlin N. hergestellte Apparat (Fig. 91). Dieser besteht aus einem Schröpfkopf mit unterem Tubus, der mittelst Gummistopfens mit einem starkwandigen Probierglas luftdicht verbunden werden kann und einer kleinen Gummipumpe, die mit dem Haupttubus des Schröpfkopfes durch Gummischlauch vereinigt ist. In diese Gummiverbindung ist ein Dreiweghahn eingeschaltet, der sowohl zum Verschluß als auch zum Ein- und Auslassen der Luft dient. Zum Gebrauch wird nach Skarifikation

mit einem Schröpfschnepper das Glas angesogen und dann mit der Gummipumpe in 2 bis 3 Minuten leicht einige Kubikzentimeter Blut abgezapft. Nach Abschließen des Dreiweghahns wird der Gummisauger entfernt und durch vorsichtiges Oeffnen des Hahnes Luft eingelassen. worauf der Apparat leicht vom Körper entfernt werden kann. Der Apparat hat den Vorzug, daß eine Erwärmung des Blutes, die durch das Aufsetzen eines zuvor erhitzten Schröpfkopfes eintritt, vermieden wird.



Fig. 91.

Meistenteils erfolgt die Entnahme größerer Blutmengen aus der Vena mediana: Nach Reinigen der Haut mit Seife, Alkohol und Aether oder durch einfaches Auftupfen einer Spur konzentrierten Lysols an der Einstichstelle (Wright) (muß nach Beendigung der Blutentnahme sorgfältig beseitigt werden) legt man am Oberarm einen Esmarchschen Schlauch oder eine Gummibinde an, so daß die Venen anschwellen, der Radialpuls aber noch deutlich fühlbar ist, und sticht mit einer sterilen Luerschen oder Rekordspritze (siehe unten) in die Vena mediana parallel zum Arm ein. Das Blut steigt von selbst in die Spritze ein. Ist dies in genügender Menge geschehen, wird die Spritze entfernt und die kleine Oeffnung mit einem Pflaster verschlossen. — Das Blut kann jetzt sofort vor der Gerinnung weiter verarbeitet werden: Pattengießen, Herstellung von Nährböden etc.

Die Entnahme des Blutes aus der Armvene kann auch mit einer einfachen Hohlnadel, die mit sterilem Gummischlauch armiert ist, erfolgen. — Apparate zur sterilen Blutentnahme sind in großer Menge angegeben worden, es soll hier nur auf die von Müller [65], Kathe [46] und Ploeger [80], van Loghem [57] und Bronstein [4] (speziell für Tierversuche) hingewiesen werden.

Zur Verhinderung der Gerinnung kann man das frisch gewonnene Blut defibrinieren, das geschieht durch ca. 10—15 Minuten langes Schütteln in einem Glasperlen enthaltenden sterilen Gefäß (Apparat von Dschunkowsky [10] zur sterilen Defibrinierung von Blut bei großen Tieren) oder durch Zusatz von gerinnungshemmenden Mitteln zum Blut. Es wird in erster Linie eine sterile 1,5—2-proz. Lösung von Natrium citricum (Tabletten bei der Firma Parke, Davis & Co., London) oder Hirudin benutzt; Dschunkowsky & Luhs [11] arbeiten mit sterilen, mit $^1/_{10}$ ihres Volumens mit Natrium citricum gefüllten, luftleeren Ampullen, die mit Schlauch und Kanüle verbunden sind.

Zur kulturellen Untersuchung wird das Blut zu 2 oder 3 ccm mit je einem Röhrchen verflüssigten und auf 42—45° abgekühlten Nähragars vermischt und zu Platten ausgegossen.

Die direkte mikroskopische Untersuchung des Blutes geschieht entweder nach Anreicherung etwa vorhandener Mikroorganismen oder direkt nach Anfertigen dünner Ausstriche auf dem Objektträger: Es wird zu diesem Zwecke ein kleiner Blutstropfen auf einen gut gereinigten Objektträger gebracht (dieser ist kurz vorher zweckmäßig über der Bunsenflamme stark erhitzt und hierauf wieder abgekühlt worden), dann streicht man, mit einem Deckgläschen oder der schmalen Kante eines geschliffenen Objektträgers, den Blutstropfen in einem Winkel von 45—50° berührend, in der Richtung des Winkels den Tropfen auf dem Objektträger aus. Die Fixierung geschieht nach dem Lufttrockenwerden in Alcoh. abs. oder Alcoh. absol. + Aether āā $^1/_4$—24 Stunden, oder in Formalindämpfen 5 Sekunden oder in konzentrierter Sublimatlösung 5—6 Minuten oder noch feucht mit Osmiumsäuredämpfen. Es schließt sich die Färbung mit den für die betreffenden Bakterien geeigneten Farblösungen an.

Die Blutentnahme an der Leiche wird aus dem Herzen mit einer Spritze vorgenommen, die mit einer kurzen, weiten Kanüle versehen ist. Die Einstichstelle wird vorher mit einem glühenden Messer verschorft.

Oberndorffer [72] empfiehlt, die Entnahme aus dem rechten Vorhof des Herzens vorzunehmen, wenn es gilt, sofort klares Serum zu gewinnen.

Als Anreicherungsverfahren zum mikroskopischen Nachweis wie zur Züchtung seien folgende Verfahren erwähnt:

Rosenberger [88] verwendet speziell zum mikroskopischen Nachweis von Tuberkelbacillen im Blut eine 2-proz. Natrium-citricum-Lösung, die mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt ist. Er vermischt diese mit gleichen Teilen Blut, schüttelt, läßt 24 Stunden kalt stehen und fertigt vom Sediment dicke Ausstriche an, trocknet diese bei mäßiger Wärme, legt sie in Aqua dest. ein, trocknet nochmals und färbt (siehe auch Kap. III).

Schnitter [92] verwendete das Antiformin zum Nachweis von TB. im Blut (siehe auch Kap. III).

Stäubli [99] saugt den frisch herausquellenden Blutstropfen mit einer Pipette auf, die schon vorher mit 3-proz. Essigsäure benetzt worden ist, und verdünnt nach dem Aufsaugen sofort mit der 10—15-fachen Menge der gleichen Essigsäure, zentrifugiert und färbt das Sediment zum Nachweis von Mikroorganismen nach Giemsa oder May-Grünwald.

Neufeld[69] reichert Typhusbacillen aus Roseolen und Blut dadurch an, daß er das Material sehr stark mit dem Nährsubstrat verdünnt, um eine bakterizide Wirkung zu verhüten.

Wiens[104] nimmt speziell zur Anreicherung von Pneumokokken und Typhusbacillen eine Lösung von 10 Proz. Pepton und 1 Proz. Dextrose; zu 10 ccm dieser Lösung kommt 1 ccm Blut. Reiner Müller & Gräf[66] empfehlen eine Blutegelextraktlösung (0,1 in 2,5 physiologischer Kochsalzlösung).

Conradi[2] eine Rindergallenlösung:

90 ccm Galle,
10 g Pepton,
10 „ Glyzerin.

2) Untersuchung von Eiter. Die Entnahme geschieht durch aseptische Inzision oder Punktion, das Auffangen in sterilen Gefäßen. Dünnflüssiger Eiter läßt sich auch in Kapillaren bezw. Glaskapseln aufnehmen.

3) Zur bakteriologischen Untersuchung der Mund- und Nasenhöhle werden die zu untersuchenden Stellen mit der Platinöse oder sterilen kleinen Schwämmchen oder mit einem sterilen, an einem Holzstäbchen, Glasstabe, Draht etc. befestigten Wattebausch, die man sich in sterilen Reagenzgläsern vorrätig hält, betupft. Kann die Untersuchung nicht sofort vorgenommen werden, so bringt man den mit Untersuchungsmaterial bedeckten Bausch wieder in das sterile Röhrchen zurück und verschließt es mit einem Wattestopfen. Auch Kornzangen und Pinzetten, an die man einen sterilen Wattebausch befestigt, lassen sich verwenden. Zur Untersuchung des Nasenrachenraumsekretes muß man sich biegsamer Drähte bedienen, denen man die gewünschte Form gibt und an deren Ende der sterile Wattebausch angebracht wird. Die kulturelle Untersuchung wird, wie im Kapitel III beschrieben, durch Beimpfung mehrerer Platten ausgeführt. Die mikroskopische Untersuchung weist keine Besonderheiten auf.

4) Sputum soll zur Untersuchung in sterilen Glasgefäßen möglichst ohne Speichel aufgefangen werden. Das Gefäß darf keine Desinfizientien enthalten, auch Zusatz von sterilem Wasser ist unnötig.

(Ueber Anreicherung von Tuberkelbacillen vergleiche Kap. III.)

5) Exsudate und Transsudate werden mit steriler Spritze oder Troikart mittels Punktion unter aseptischen Kautelen entnommen. Cerebrospinalflüssigkeit gewinnt man durch Lumbalpunktion: Man sticht am seitlich und gekrümmt liegenden Patienten mit einer langen, durch Mandrin geschützten Nadel 1 cm seitlich vom unteren Rande des III. Lendendornes ein, und richtet die Nadel etwas nach oben und so weit medialwärts, daß in 5—6 cm Tiefe die Mittellinie erreicht ist. Nach Herausziehen des Mandrins werden die hervorquellenden Tropfen steril aufgefangen.

Zur weiteren Untersuchung wird man unter Umständen die Zentrifuge zu Hilfe nehmen müssen.

6) Urin entnimmt man entweder mit sterilem Katheter oder in der Weise, daß man nach gründlicher Reinigung des Orificium urethrae externum den ersten Teil des Harnstrahles unbenutzt läßt, den Rest in sterilem Kolben auffängt. Auch hier muß unter Umständen erst durch Zentrifugieren genügendes Material für die bakterio-

logische Untersuchung gesammelt werden. (Ueber die Untersuchung des Harnes auf TB. vergleiche Kap. III.)

7) Faeces fängt man in sauberen Gefäßen, die kein Desinficiens enthalten dürfen, auf (für Massenuntersuchungen sterile Pappteller), auch eine direkte Entnahme aus dem Anus mittels geeigneter Instrumente ist möglich. Jehle [43] hat zur sterilen Stuhlentnahme bei Kindern eine Glasröhre angegeben, die mit steriler Kochsalzlösung gefüllt in das Rectum eingeführt wird. Die NaCl-Lösung wird fast ganz in den Darm eingeblasen, hört man mit Blasen auf, so dringt die jetzt mit Schleim und Kot vermischte Kochsalzlösung wieder in das Rohr ein.

Sollen Schleimflocken zur Untersuchung kommen, so wird der Stuhl in Schalen mit sterilem Wasser zerrührt. (Ueber Nachweis der Tuberkelbacillen mit Antiformin vergleiche Kap. III.)

8) Mageninhalt gewinnt man mittels des Magenschlauches. Der Nachweis von Typhusbacillen bei Typhusbacillenträgern gelingt nach Weber [103] in der folgenden Weise: Man läßt 200 ccm Oel trinken, hebert nach $^1/_2$ Stunde den Magen aus und erhält so eine wässerige untere und eine ölige, gallig gefärbte obere Schicht; in der letzteren gelingt sehr häufig der Nachweis der Typhusbacillen.

9) Untersuchung von syphilitischem Material: Am leichtesten gelingt der Nachweis der Spirochaete pallida in noch nicht spezifisch behandelten Krankheitsprodukten. Hat eine lokale Behandlung mit Medikamenten schon stattgefunden, so müssen die zu untersuchenden Stellen sorgfältig von jedem derartigen Mittel befreit und vor der Entnahme des Materials für ca. 24 Stunden mit trockener oder mit in Kochsalzlösung getauchter Gaze verbunden werden.

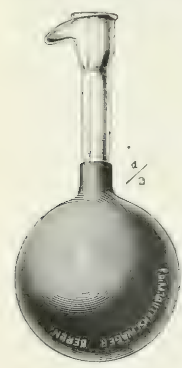
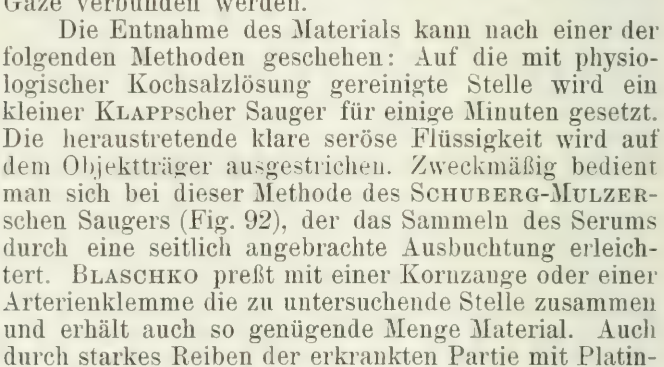
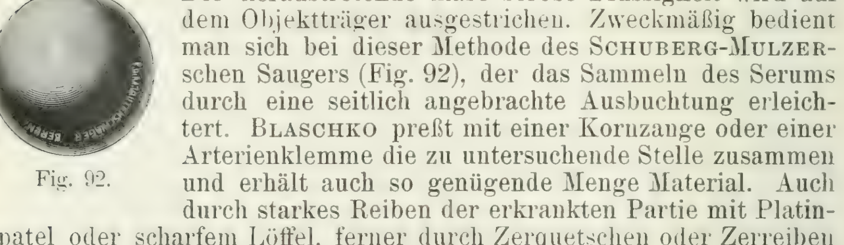


Fig. 92.



Die Entnahme des Materials kann nach einer der folgenden Methoden geschehen: Auf die mit physiologischer Kochsalzlösung gereinigte Stelle wird ein kleiner Klappscher Sauger für einige Minuten gesetzt. Die heraustretende klare seröse Flüssigkeit wird auf dem Objektträger ausgestrichen. Zweckmäßig bedient man sich bei dieser Methode des Schuberg-Mulzerschen Saugers (Fig. 92), der das Sammeln des Serums durch eine seitlich angebrachte Ausbuchtung erleichtert. Blaschko preßt mit einer Kornzange oder einer Arterienklemme die zu untersuchende Stelle zusammen und erhält auch so genügende Menge Material. Auch durch starkes Reiben der erkrankten Partie mit Platinspatel oder scharfem Löffel, ferner durch Zerquetschen oder Zerreiben von exzidierten Papeln und Primäraffekten läßt sich für die Untersuchung geeignetes Material gewinnen.



Unter Umständen wird man auch die Punktion der Drüsen heranziehen müssen: Die Haut der Leistengegend wird rasiert und desinfiziert. Nach Schaudinn & Hoffmann [90] wird mit einer etwa 5 ccm fassenden sterilen Spritze, die mit langer steriler Kanüle armiert ist, von außen her in die mit der linken Hand umfaßten und auf solche Weise gut fixierten Leistendrüsen eingestochen. Durch tastendes Vorgehen sucht man in eine der größten Drüsen zu gelangen und aspiriert. Erhält man nicht genügend Saft, so schiebt man unter Kontrolle der linken Hand die Kanüle in eine der benachbarten Drüsen.

Zum Nachweis der Spirochaete pallida im Blut verfahren NOEGGERATH & STAEHELIN [71] ähnlich wie STÄUBLI (s. o.): Sie verdünnen das Blut mit 10 Teilen einer $^1/_3$-proz. Essigsäure, schütteln, zentrifugieren und fertigen von dem Sediment Ausstrichpräparate an.

B. Methoden der bakteriologischen Untersuchungen der Luft.

Zum qualitativen Nachweis der Bakterien in der Luft aspirierte MIQUEL [63] die Luftkeime auf mit klebriger Flüssigkeit bestrichene Objektträger. KOCH [50] ließ die Bakterien sich spontan auf bestimmte Zeit offen hingestellte, mit Gelatine übergossene Platten absetzen und beobachtete die zur Entwickelung kommenden Keime. Diese Methoden geben schon annähernden Aufschluß über die Zahl der in der Luft vorhandenen Mikroorganismen. Um jedoch diese genauer festzustellen, verfuhr man in der Weise, daß man gemessene Quantitäten Luft durch Flüssigkeiten (MIQUEL) oder über feste Nährböden (HESSE [38]) hinstreichen ließ und dann die Zahl der eingebrachten Keime bestimmte oder die Bakterien in Filtern auffing und diese nachher zur Entwickelung in Nährmedien brachte (PETRI [77]). Um das Luftquantum abzumessen, bedarf es eines geaichten Aspirators resp. einer geaichten Luftpumpe; falls diese nicht vorhanden sind, muß das Luftquantum mit Hilfe einer Gasuhr gemessen werden.

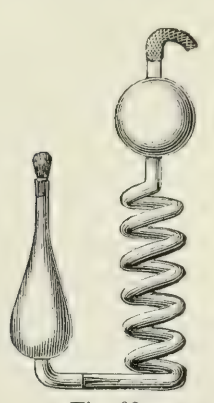


Fig. 93.

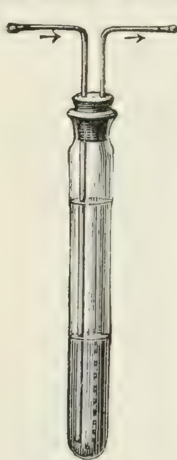


Fig. 94.

MIQUEL bestimmte den Keimgehalt der Luft auch in der Weise, daß er sie durch steriles Wasser durchsaugen ließ und nachher die keimhaltige Flüssigkeit, die zuvor zur Keimtrennung kräftig geschüttelt wurde, zu gleichen Portionen in 40—50 Kolben mit steriler Bouillon verteilte. Die Aspiration und eventuelle Verdünnung der Waschflüssigkeit ist so zu regeln, daß etwa 25 Proz. der Kolben steril bleiben. EMMERICH [14] suchte eine innigere Berührung der keimhaltigen Luftblasen mit der Flüssigkeit dadurch zu erreichen, daß er die Luft durch ein vielfach gewundenes mit steriler Flüssigkeit gefülltes Glasrohr schickte (Fig. 93).

SEHLEN [96] sowie HUEPPE (Lehrb.) verbesserten diese Methode dadurch, daß sie die Luft nicht durch Flüssigkeit, sondern durch verflüssigte, gelatinierende Nährmedien schickten. HUEPPE bediente sich

dabei einer Versuchsanordnung ähnlich der, die er für die Züchtung anaërober Bakterien in Reagenzglaskulturen unter Wasserstoff angegeben hat (Fig. 94). Nur sitzt hier der zweifach durchbohrte, mit Röhrchen armierte Gummipfropfen nicht dem Reagenzglas direkt auf, sondern in einem auf das Reagenzglas gestülpten Glashelm (ähnlich dem Pasteurschen Verschluß), um eine Verunreinigung beim späteren Ausgießen des Inhalts zu Platten zu vermeiden. Durch das längere Rohr des Gefäßes tritt die Luft ein, das kürzere ist mit dem Aspirator verbunden. Auf dem gleichen Prinzip beruhen Apparate, die von Kammerer & Giacomi[44], v. Straus & Würz[100] angegeben sind.

Die Methode des Arbeitens mit Flüssigkeiten hat den Vorzug, daß man Bakterienverbände, wie sie gerade in der Luft auf Staubteilchen sitzend so häufig vorkommen, durch Schütteln trennen kann, so daß die Einzelindividuen zu isolierten Kolonien auswachsen. Andererseits aber ist das Verfahren sehr umständlich und es findet bei dem immerhin nur langsamen Hindurchleiten bereits während des Versuchs eine störende Vermehrung schnellwachsender Arten statt.

Ein Verfahren, bei dem diese Fehlerquelle fortfällt und das auch sonst relativ einfach in seiner Handhabung ist, stammt von Hesse. Der von ihm benutzte Apparat (Fig. 95) besteht im wesentlichen aus einer Glasröhre von 70 cm Länge und 3,5 cm Durchmesser, die mit steriler Gelatine so ausgerollt ist, daß auf der Bodenfläche ein etwas reichlicherer Gelatinebelag besteht. Der Verschluß wird an der einen Seite durch zwei Gummikappen bewirkt, von denen die eine innere einen runden Ausschnitt besitzt. Im anderen Ende steckt ein fest schließender Gummistopfen, in dessen zentraler Bohrung sich ein Glasrohr befindet, das mit dem Aspirator in Verbindung steht. Der Apparat ist auf ein Stativ aufgesetzt. Wird er in Betrieb gesetzt, so wird die an einem Ende befindliche, undurchbohrte Gummikappe abgenommen und die Luft durch die Oeffnung in der zweiten Gummikappe langsam aspiriert, daß etwa in der Minute $^1/_2$ l Luft hindurchgeht. Die Keime setzen sich auf der Gelatine nieder und können nach dem Auswachsen gezählt und bestimmt werden.

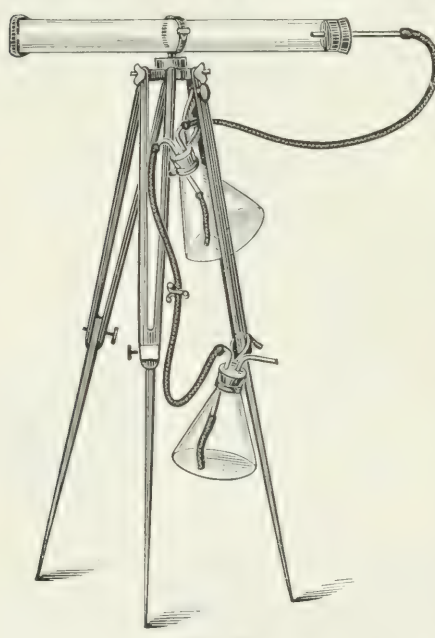


Fig. 95.

Aehnlich dem Hesseschen Verfahren ist ein Verfahren von Miquel, das auf dem Prinzip beruht, daß Mikroorganismen kapillare Röhren nicht passieren, sondern an den Wänden haften bleiben. Der Apparat besteht aus einem Erlenmeyerkolben, der nach oben in eine Glasröhre ausläuft, die an ihrem unteren Teil verengt ist. In die Verengerung ist ein Wattepfropf eingelassen, ein zweiter schließt das

obere Ende der Röhre. An der Seitenwand des Kolbens wenig über dem Boden befindet sich eine Tubulatur mit einem Korkstopfen, durch den ein dünner Glasstab in das Innere des Kolbens fast bis zur entgegengesetzten Wand reicht. Man bringt soviel des gelatinierten Nährmediums in den Kolben hinein, daß der Glasstab vollständig bedeckt ist, neigt dann das Gefäß etwas, daß die Spitze des Glasstabes wieder aus dem Nährmedium herausragt und läßt den Nährboden in dieser Lage erstarren. Dann verbindet man das obere Ende des Kolbens mit dem Aspirator, zieht den Glasstab aus der Gelatine heraus und läßt nun die Luft durch den gebildeten, engen Kanal hindurchströmen. Zum Schluß schließt man die Tubulatur wieder mit einem Korkstopfen. Das Nährmedium, in dem beim Durchleiten der Luft durch den Nährbodenkanal alle Keime haften geblieben sind, wird wieder verflüssigt und zur sorgfältigen Verteilung der Keime geschüttelt. Diese kommen dann innerhalb des Kolbens zur Entwickelung und können gezählt werden. Der Kontrollwattepfropf, der an der Verengerung des kapillaren Röhrchens sitzt, bleibt meistens steril, da in dem engen und feuchten Kanal vorher alle Keime zurückgehalten wurden.

Diese Methoden haben jedoch gegenüber der Verwendung von Flüssigkeiten wieder den Nachteil, daß unter Umständen Bakterienverbände, nicht einzelne Individuen zu Kolonien auswachsen. Man erhält auf diese Weise geringere Werte als bei der Verwendung von Flüssigkeiten.

Frankland[25] und Petri (l. c.) haben unabhängig voneinander eine Methode angegeben, die von den Mängeln der beiden vorigen frei ist. Die Luft wird nach der Anordnung von Petri vermittels einer Luftpumpe durch sterilisierten Quarzsand von $^1/_3$—$^1/_4$ mm Korngröße geleitet. Dieser Sand befindet sich in einer 6—10 cm langen, beiderseits offenen Glasröhre von Reagenzglasdicke. An der mit dem Aspirator verbundenen Seite ist sie mit einem Gummipfropfen mit zentraler Bohrung, in der sich ein Glasrohr befindet, geschlossen. Der Verschluß auf der andern Seite ist durch einen Wattepfropf bewerkstelligt, der beim Versuch herausgenommen wird. Das Innere der Röhre ist mit Quarzsand ausgefüllt. In der Mitte der Filtermasse befindet sich eine Drahtgazekappe, die das Filtermaterial in zwei Portionen trennt. Die Luft wird nun durch das senkrecht gestellte Filter durchgeleitet (etwa 10 l pro Minute 10—20 Minuten lang). Die vordere Hälfte des auf diese Weise infizierten Sandes wird in verflüssigtes Nährmedium gebracht, dort zur Keimtrennung gut geschüttelt und zur Plattenaussaat und eventuellen Keimzählung benutzt. Die andere Hälfte des Filtersandes wird in gleicher Weise zu Kontrollplatten verwandt. In ihr sollen sich keine Keime mehr befinden.

Der Apparat hat durch Ficker[19] eine Reihe von Verbesserungen erfahren (Fig. 96). Statt der Luftpumpe benutzte er einen spindelförmigen Gummiballon von bekanntem Luftinhalt. Die Filterröhre ist hinter der Einströmungsöffnung für die Luft erweitert. Der Luftzutritt erfolgt durch eine eingefügte engere Röhre. Auf diese Weise ist der Luftstrom gezwungen, die Mitte des Filters zu passieren, während bei der Petrischen Anordnung die Luft zum Teil durch die Lücken zwischen Glaswand und Röhreninhalt durchstreichen konnte, ohne die Keime abzugeben. Die Sandkörner ersetzte Ficker

durch Glasstaub, da auf den mit Sand beschickten Platten wegen der entstehenden Trübung der Gelatine die Entwicklung der Kolonien sich weniger gut beobachten ließ.

Ficker[20] verwendet neuerdings luftleere Röhrchen, in denen sich 10—20 cm neutrale Nährgelatine befindet. Diese wird vor dem Gebrauch erwärmt und an den Wänden ausgerollt. Ist die Gelatine wieder erstarrt, so wird die ausgezogene Spitze der Röhre, nachdem sie angefeilt und in der Flamme sterilisiert ist, abgebrochen. — Durch die einströmende Luft werden etwaige Luftkeime mit der Gelatine in Berührung gebracht, die Luftmenge wird später durch Wasserfüllung ermittelt. Durch die Firma Lautenschläger werden die Röhrchen in geeigneter Form in den Handel gebracht (Fig 97).

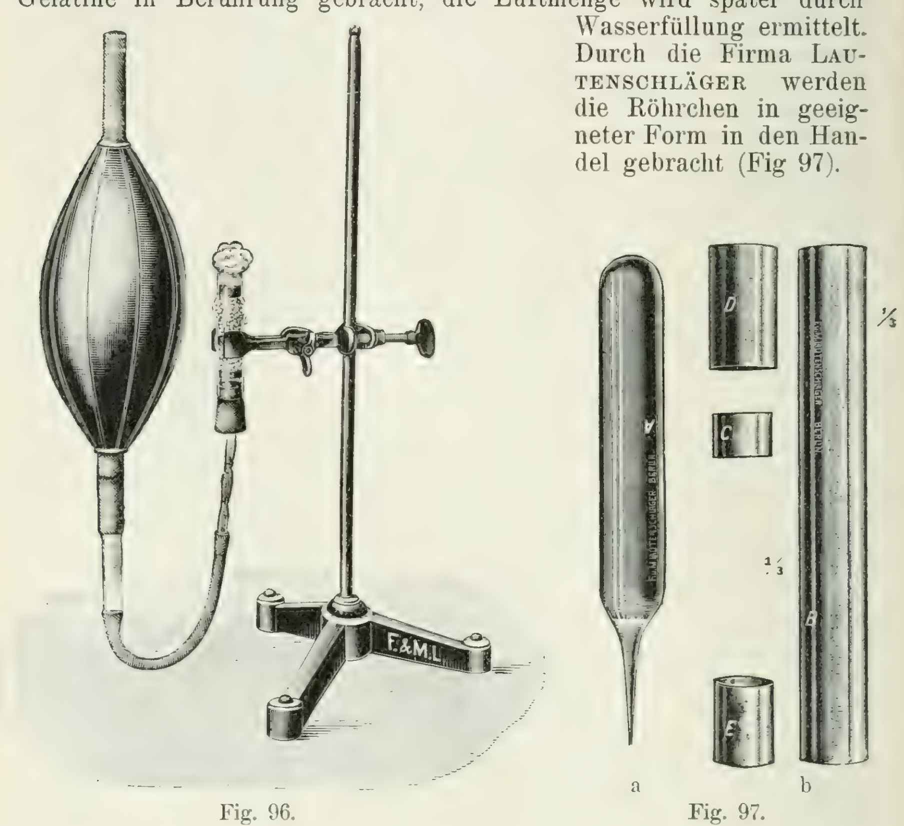


Fig. 96. Fig. 97.

Frankland[25] nahm als Filtermaterial eine lösliche Substanz (Zuckerpulver). M. Hahn[33] benutzte zur bakteriologischen Untersuchung höherer Luftschichten statt des Fickerschen Filters solche mit Körnern aus geschmolzenem Bergkristall (zu beziehen durch Heräus in Wetzlar). Die Hauptschicht und Kontrollschicht werden getrennt in zwei Petrischalen von je 27 cm Durchmesser untersucht. Der Sedebauersche Aspirator, der aus einer zweizylindrischen Pumpe mit Zählwerk besteht und durch Elektromotor mittels Akkumulator betrieben wird, erwies sich für die Untersuchung höherer Luftschichten, die im Ballon vorgenommen werden, am praktischsten. Vor jeder Luftuntersuchung wird der Apparat, der an der Peripherie des Ballons aufgehängt ist, mit neuem Filter versehen.

Zum Nachweis pathogener Bakterien, die wegen ihres langsamen Wachstums oder aus anderen Gründen mit dem Züchtungsverfahren der Beobachtung entgehen, muß i. R. der Tierversuch angewandt werden. Tuberkelbacillen hat auf diese Weise Cornét[7] durch Impfung auf Meerschweinchen im Staub von Krankenzimmern gefunden. Es ist jedoch Flügge[22] und seinen Schülern gelungen, auch direkt Tuberkelbacillen, die beim Husten, Sprechen oder Niesen der Kranken an feinsten Tröpfchen haftend nach außen gelangten, auf Objektträgern aufzufangen und durch Färbung nachzuweisen.

C. Die Methoden der bakteriologischen Untersuchung des Bodens.

Eine genaue quantitative Untersuchung der Bakterien des Bodens ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft, da namentlich in den oberen Bodenschichten die Keimzahl eine sehr hohe ist und die Mikroorganismen des Bodens die heterogensten Wachstumsbedingungen erfordern. Es finden sich anaërobe Arten neben aëroben, solche, die bereits bei den niedrigsten Temperaturen wachsen neben ausgesprochen thermophilen. Zudem ist eine gleichmäßige Verteilung der entnommenen Bodenproben im Nährmedium fast unmöglich.

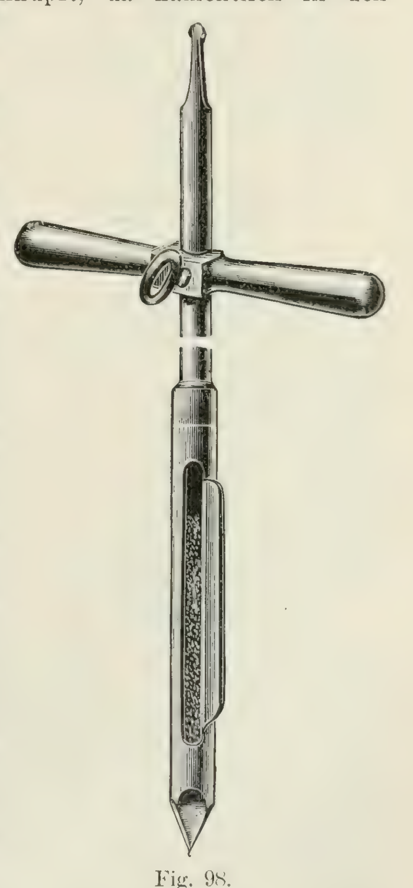


Fig. 98.

Die Entnahme der Bodenproben von der Oberfläche geschieht nach Fränkel[26] mit einem aus Platin bestehenden, zuvor sterilisierten, kleinen Löffel von bekanntem Inhalt. Sollen Erdproben aus der Tiefe keimfrei gewonnen werden, so benutzt man einen gleichfalls von Fränkel angegebenen Bohrer (Fig. 98). Derselbe besitzt oberhalb der Windung eine durch eine Hülse verschiebbare Kammer. Der Bohrer wird bei geschlossener Kammer in die betreffende Tiefe hineingebohrt. Bei einer geringen Drehung nach rechts öffnet sich in der Tiefe die Kammer und die Erde kann in diese eintreten. Eine Drehung in der entgegengesetzten Richtung schließt wiederum automatisch die Kammer. Diese und die Hülse sind vor dem Gebrauch zu sterilisieren.

Der von Nagel angegebene Bohrer ist in der Art eines Troikarts gebaut. Nach Einsetzung des Bohrers wird die unterste Spitze herausgezogen und durch ein Entnahmegefäß ersetzt.

Die Untersuchung der entnommenen Bodenproben muß wegen der schnellen Vermehrung der Keime möglichst sofort erfolgen. Fränkel

brachte Erdpartikel in verflüssigte Gelatine, zerkleinerte sie mit einem sterilen Platindraht und goß Rollröhrchen.

Eberbach[12] zerrieb die Erde zuvor mit sterilem Sand.

Man kann auch eine bestimmte Bodenmenge (als Einheit benutzt man 1 ccm) mit sterilem destillierten Wasser verreiben, dann in eine größere Wassermenge eintragen und durch kräftiges Schütteln der Keime in das Wasser überführen, von dem man einen Teil zur Aussaat benutzt. Wegen der großen Zahl der zur Entwickelung kommenden Keime ist es nötig, starke Verdünnungen anzulegen. Da im Boden, wie bereits erwähnt, Keime vorkommen, die die verschiedensten Lebensbedingungen haben, so muß man sowohl Züchtungen bei höheren wie niederen Temperaturen und auch bei Luftabschluß vornehmen, wenn man ein Urteil über alle vorkommenden Arten gewinnen will.

Zum Nachweis der im Boden vorkommenden pathogenen Keime, wie Erreger des Tetanus und des malignen Oedems, dient der Tierversuch. Man überträgt verdächtige Bodenproben geeigneten Versuchstieren in eine Hauttasche. Von den eingehenden Tieren sind die Keime relativ leicht (direkt oder nach weiteren Tierpassagen) zu isolieren.

D. Die Methoden der bakteriologischen Untersuchung des Wassers.

1. Entnahme des Wassers.

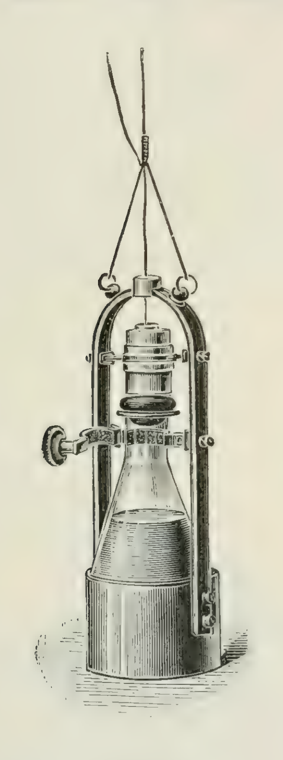
Die Entnahme des Wassers zur quantitativen bakteriologischen Untersuchung geschieht mit sterilen Gefäßen. Die Entnahme ist eine verschiedene, je nachdem es sich um ein offenes Wasser, eine Leitung oder einen Brunnen handelt. Wird das Wasser einer Leitung untersucht, so hat man einfach, nachdem das in den Röhren stagnierende Wasser abgelassen ist, ein Erlenmeyerkölbchen oder ähnliches Gefäß an dem Auslaßhahn zu füllen. Pfuhl[79] hat vorgeschlagen, den oberen Teil des Kölbchens vor dem Sterilisiren mit einer über die Mündung greifenden und mit Bindfaden fixierten Wattekappe zu versehen, damit nicht beim Füllen Keime vom Rand in das Innere des Kölbchens gelangen können.

Zur Untersuchung eines neu angelegten Röhrenbrunnens wird nach M. Neissers[68] Vorschlag zunächst die Leitung mit Dampf sterilisiert und dann das nach einiger Zeit des Pumpens kalt abfließende Wasser zur Untersuchung verwendet, damit man ein reines Bild vom Keimgehalt des Wassers bekommt und nicht durch Verunreinigungen, die aus der Leitung stammen, gestört wird. Handelt es sich dagegen um die Prüfung eines bereits im Gebrauch befindlichen Röhrenbrunnens, so ist für gewöhnlich eine Reinigung der Pumpe zu unterlassen, da es dann in der Regel auf eine Untersuchung des Wassers möglichst in dem Zustand ankommt, in dem es unter den gewöhnlichen Verhältnissen entnommen wird.

Bei oberflächlichen Gewässern, wie Flußläufen, Teichen, entnimmt man das Wasser möglichst vom Ufer entfernt. Man wirft zu diesem Zweck, falls man nicht mit einem Boot an die betreffende Stelle gelangen kann, vom Land aus eine an einem Faden befestigte, sterile und mit einigen sterilen Schrotkörnern belastete Flasche mög-

lichst weit vom Ufer weg in das Wasser. Das untersinkende und sich füllende Gefäß zieht man am Faden heraus.

Zur Entnahme von Wasserproben aus einer b e s t i m m t e n T i e f e sind besondere Flaschen angegeben, deren Füllung erst in der gewünschten Tiefe vor sich geht. Man benutzt nach v. Esmarch Flaschen (Fig. 99), die durch eine mit Blei beschwerte Gummikappe verschlossen sind und die mittels eines angehängten Gewichtes an einer Schnur bis zur bestimmten Tiefe in das Wasser versenkt werden. Durch Zug von außen an einer zweiten am Verschlußstück befestigten Schnur wird nunmehr die Flasche geöffnet, so daß das Wasser einströmen kann. Durch Lockerlassen der Schnur schließt sich die



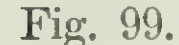


Fig. 99.

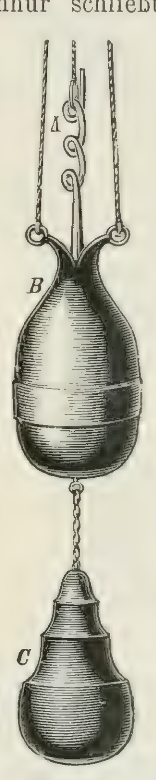


Fig. 100.

Flasche und wird, ohne daß der Inhalt mit dem Wasser in anderen Schichten in Berührung kommen kann, herausgezogen. Roux evakuierte Gefäße, die am oberen Ende in ein zugeschmolzenes, kapillares, gewundenes Glasrohr ausgezogen waren (Fig. 100). Mit Hilfe eines angehängten Gewichtes *C* wird das Kölbchen *A* in ein Gefäß *B* eingeschlossen in die Tiefe versenkt. An dem kapillaren Hals ist bei *A* eine Schnur befestigt, mit der, sobald das Kölbchen die gewünschte Tiefe erreicht hat, der Hals abgerissen wird. Das Wasser stürzt nunmehr in das luftleere Kölbchen hinein und füllt es bis zum Rand.

Die Evakuierung derartiger Glasgefäße vor dem Gebrauch geschieht in der Weise, daß sie zur Hälfte mit destilliertem Wasser

gefüllt werden, das man nunmehr vollständig zur Verdampfung bringt. Sobald das Wasser bis auf Spuren verdampft ist, schmilzt man, während noch der Wasserdampf entweicht, die enge Oeffnung des Gefäßes zu.

Der von Meyer[61] beschriebene, an dem Straßburger hygienischen Institut zur Entnahme von Wasserproben benutzte Apparat beruht im wesentlichen darauf, daß an einem Stativ das Entnahmekölbchen in das Wasser bis zur bestimmten Tiefe versenkt wird. Die $2^3/_4$ m lange Stativröhre ist in drei Teile zerlegbar. Das Entnahmekölbchen trägt einen Stopfen, welcher durch eine auf der Stativröhre gleitende starke Spiralfeder angedrückt und in der gewünschten Tiefe mittels eines Drahtes bis zur Füllung der Flasche gelüftet wird. Damit beim Nachlassen des Zuges der Stopfen wieder gut auf die Mündung paßt, dient eine dem Stopfen nach unten durchbohrende Schraube als Führung.

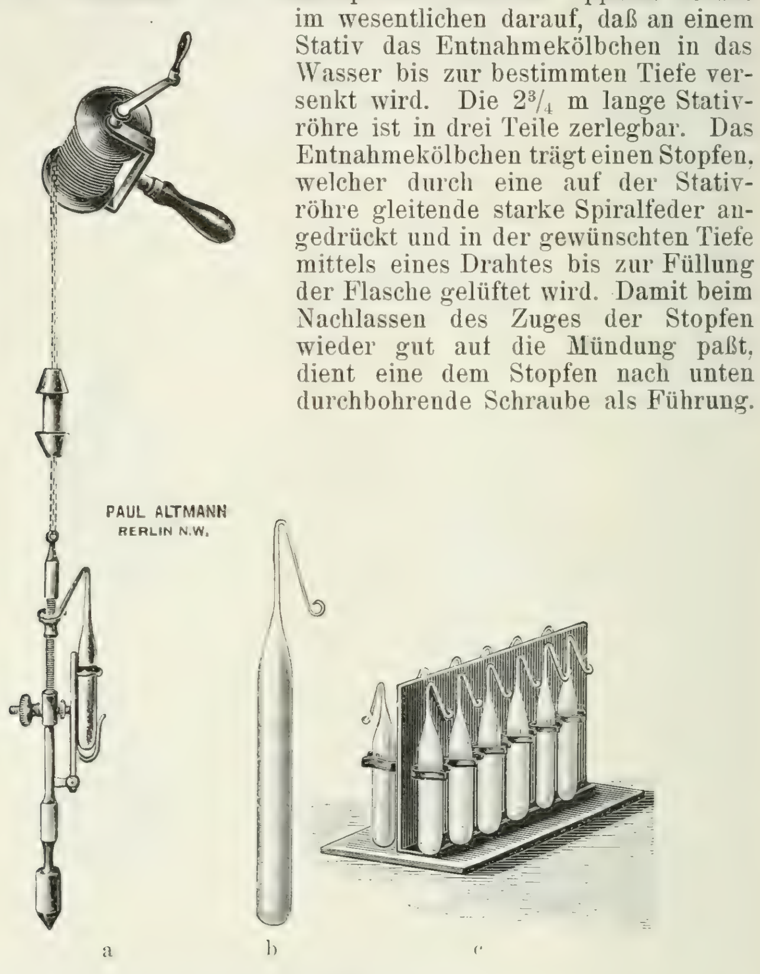


Fig. 101.

Ein Wasserproben-Entnahmeapparat, der den Vorzug größter Einfachheit besitzt, ist speziell für bakteriologische Untersuchungen von Slavo-Czaplewski[95b] (Fig. 101a) angegeben worden. Bei dem Apparat wird ein Senklot mit einer Metallklammer an einer Schnur in die Tiefe hinabgelassen. In dieser Metallklammer befindet sich ein luftleeres Glasröhrchen (Abschlageröhrchen, Fig. 101b u. 101c), bei dem in der gewünschten Tiefe ein Ansatzröhrchen mittels eines Fallgewichts zertrümmert wird, so daß das zu prüfende Wasser in das Glasröhrchen einströmt.

Der Wasserentnahmeapparat nach SPITTA-IMHOFF[73]*) (Fig. 102) entnimmt gleichzeitig drei Quantitäten Wasserproben zur chemischen Untersuchung, zur Bestimmung des Gasgehaltes und zur bakteriologischen Untersuchung aus bestimmter Tiefe. Durch den Auftrieb, den die viereckige Flasche unter Wasser erleidet, wird selbsttätig ein Fallgewicht ausgelöst, das den Hals des kleinen Anschlageröhrchens zertrümmert, um die Probe zur bakteriologischen Untersuchung aufzunehmen. Der ganze Apparat läßt sich bequem in einem Lederetui transportieren (Fig. 103).

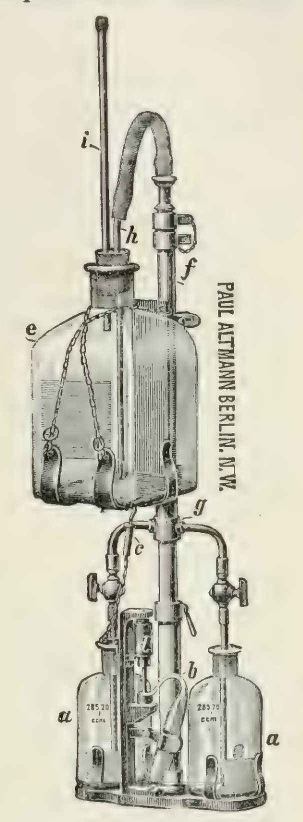


Fig. 102.

Der Apparat von KRAUS[51] ist im wesentlichen eine Modifikation des SCLAVOschen Apparates. Das luftleere, mit einer ausgezogenen Spitze versehene Wasserentnahmekölbchen wird in eine Schutzhülse verschraubt an einer Schnur in das Wasser gelassen. In bestimmter Tiefe wird die ausgezogene Spitze durch ein mittels Federzug vorschnellendes Messer abgeschlagen.

2. Bestimmung der Keimzahl des Wassers.

Das entnommene Wasser muß möglichst sofort zur Keimzählung verwandt werden, da sehr schnell eine Vermehrung der Bakterien auch bei niederen Temperaturen stattfindet.

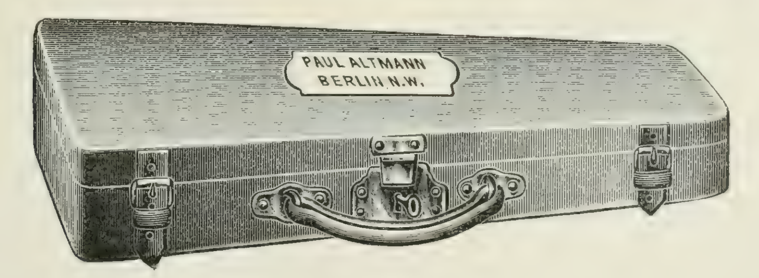


Fig. 103.

Die Bestimmung des Keimgehalts erfolgt allgemein nach dem KOCHschen[50] Plattenverfahren. Es besteht im Prinzip darin, daß man die in einer bestimmten Wassermenge enthaltenen Keime auf einem festen Nährboden an getrennten Stellen sich zu Kolonien entwickeln läßt, deren Zahl (unter der Voraussetzung, daß jede Kolonie

*) SPITTA-IMHOFF, Modell der Königl. Preuß. Versuchsanstalt für Wasserversorgung, Berlin.

aus nur einem Keim entstanden ist und daß alle Bakterien zu Kolonien auswachsen) diejenige der ursprünglich vorhandenen Bakterien angibt.

Um das Plattengießen auch am Ort der Entnahme ausführen zu können und eine Vermehrung der Keime bei langem Transport zu verhindern, haben v. Esmarch, Proskauer, Hilgermann und andere besondere Ausrüstungskästen mit den nötigen Utensilien angegeben.

Der Kasten von Hilgermann[41a] enthält neben sämtlichen zur bakteriologischen Wasseruntersuchung erforderlichen Utensilien sowohl einen Kühlapparat als auch einen Plattengießapparat. — Das Gewicht des ganzen Kastens beträgt trotzdem nur $8^1/_2$ kg (Lautenschläger).

Schumburg[95a] füllt in Kulturflaschen, die mit sterilisierter Nährgelatine oder dgl. beschickt sind, die Wasserprobe mittels des als Stöpsel dienenden Meßgefäßes zu 1 ccm ein und setzt den Stöpsel rasch wieder auf (Fig. 104).

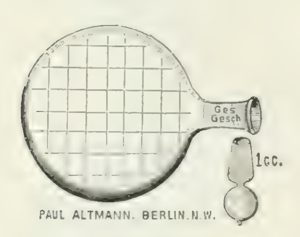


Fig. 104.

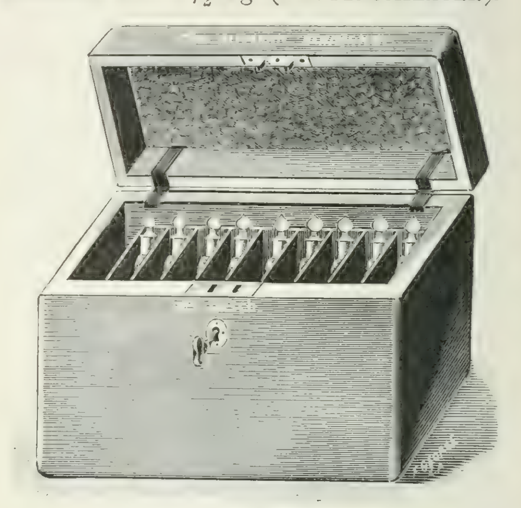


Fig. 105.

Die Kulturflaschen sind rund und flach, tragen auf der einen Seite eine eingeätzte Quadrateinteilung und werden in einem achtfächerigen, mit Filz bekleideten Blechkasten aufbewahrt, der wiederum sich in einem Holzkasten befindet (Fig. 105). Am Ort der Wasserprüfung wird der Blechkasten dem Koffer entnommen und, nachdem das im Innern befindliche Thermometer in den Deckel eingesetzt ist, auf dem Herd oder besser in einem Wasserbad so lange erhitzt, bis das Thermometer eine Innentemperatur von 35—40^0 anzeigt. Dann wird das Thermometer wieder an seinen Ort gesteckt (im Innern des Kastens) und die Oeffnung im Deckel durch einen Korkpfropfen verschlossen. Mit dem Blechkasten begibt man sich nun zu den zu untersuchenden Brunnen, entnimmt dem Kasten ein Kulturfläschchen, dessen Nährgelatine natürlich noch flüssig sein muß, entfernt mit der rechten Hand den Glasstopfen, füllt seine Höhlung mit dem zu untersuchenden Wasser und setzt ihn wieder auf, so daß das Wasser mit der Nährgelatine sich mischt. Eine Berührung der Ränder des Innern des Fläschchens wie der sterilen Stöpselfläche ist dabei gänzlich ausgeschlossen, der Luftzutritt ist auf ein Minimum beschränkt, in jedem Fall geringer, als wenn das Wasser erst in die Pipette, dann in ein Reagenzglas und schließlich in die Schale gebracht wird. Auch sind

Verluste des Wassers bei Verwendung der Kulturflaschen nicht vorhanden, wie das bei der gewöhnlichen Uebertragung erst in Gelatineröhrchen und dann auf Schalen der Fall ist. Die Erstarrung der Gelatine auf der mit Quadratur versehenen Breitseite erfolgt in der kälteren und gemäßigten Jahreszeit im Freien, im Sommer zweckmäßig in Eiswasser. Nachdem die Kulturflaschen sämtlich mit Wasserproben beschickt sind, werden sie in den nun wieder abgekühlten Blechkasten verpackt, in welchen man im Sommer zur Verhinderung der Verflüssigung der Gelatine noch eine Eisblase legt. Die entstandenen Kolonien lassen sich leicht auszählen und einzelne derselben durch den weiten Hals der Flasche behufs Anlegen von Reinkultur leicht erreichen. Zum Transport von am Ort der Untersuchung gegossenen Platten ist der Kràlsche Kühlapparat geeignet, der 12 Petrischalen aufnehmen kann. Der Apparat besteht aus einem doppelwandigen Behälter, der vollständig mit Filz umgeben ist und mit Eis gefüllt wird.

Ist die Aussaat an Ort und Stelle nicht möglich, so wird das Wasser in Eis verpackt der Untersuchungsstation zugeschickt. Es ergibt alsdann die Untersuchung der Keimzahl aber kein genaues Bild mehr, da durch die Einwirkung der Kälte nicht eine Vermehrung aller Bakterienarten hintan gehalten wird und auf der andern Seite auch wieder ein Absterben empfindlicher Arten statthaben kann.

Bertarelli[3] empfiehlt zum Transport von bakteriologischen Wasserproben nach dem Laboratorium in Gegenden, wo Eis zur Kühlung fehlt, folgenden Apparat: Er besteht aus einem geschlossenen Zylinder mit Bügel zum Tragen und verschließbaren Einfüll- und Ablauföffnungen. In den Zylinder hinein hängt ein Metallkasten mit 6 röhrenförmigen Abteilungen für je eine Reagenzröhre. In den geschlossenen Innenraum werden 1200—1300 g Ammoniumschwefelcyan in Kristallen oder Pulver gebracht, dazu im Augenblick der Probeentnahme 1 Liter Wasser. Nach Verschluß schüttelt man den Apparat. Ist die beabsichtigte Temperaturerniedrigung eingetreten, so werden die Proben in Reagenzröhren in die Röhren des Zentralraumes eingestellt. Bei 22—24° Lufttemperatur kann man im Innenraum in der 1. Stunde 0,8 erhalten. Die Temperatur steigt dann langsam in der 2. Stunde auf 3—3,5° und hat erst nach 8—10 Stunden 12° erreicht. Der Apparat ist gut mit Filz zu isolieren. Das Salz kann nach Ausgießen durch Kristallisieren in einer Schale leicht wieder gewonnen werden. Der Apparat wiegt nur 4—5 kg und das Ammoniumschwefelcyan ist nicht teuer. Im Innern muß der Apparat gut verzinnt sein, um von dem Salz nicht angegriffen zu werden.

Die Verarbeitung der Wasserproben zur Keimzählung gestaltet sich i. R. folgendermaßen. Man bringt in ein Röhrchen mit verflüssigter Gelatine je nach dem Keimgehalt 0,1—1 ccm des Wassers und sorgt durch leichtes Schütteln für eine Trennung etwaiger Bakterienverbände. Sehr stark keimhaltiges Wasser wird vorher mit sterilem destilliertem Wasser verdünnt und ein aliquoter Teil der Verdünnung zur Plattenaussaat verwendet (Forster). Es ist für die Genauigkeit der Resultates zweckmäßiger, bei derartigen, bakterienreichen Wässern stärkere Verdünnungen anzulegen, als mit feinen Pipetten kleine Mengen abzumessen und direkt mit der Gelatine zu vermischen. Das mit den Wasserproben vermischte Material wird

auf Platten oder in Petrischalen gegossen. Man zieht im allgemeinen die Gelatine dem Agar vor wegen der charakteristischen Wachstumsform der Arten auf diesem Nährboden.

Zu vergleichenden Untersuchungsreihen wird man stets Nährböden von ganz gleicher Zusammensetzung und gleichem Alkaleszenzgrad zu verwenden haben. Speziell ist für die Wasserwerke des Deutschen Reiches eine Vorschrift erlassen, nach der die Gelatine für die Wasseruntersuchung einen gleichen Alkaleszenzgrad besitzt, der auf die Weise erreicht wird, daß zum neutralen Gemisch 1,5 Proz. kristallisierten Natriumkarbonats hinzugefügt wird.

Hesse & Niedner[39], de Gage & Phlebs[29] empfehlen statt der Gelatine den Agar, weil hier eine Verflüssigung durch peptonisierende Arten wegfällt. Die beiden ersten Autoren geben als geeigneten Nährboden für die bakteriologische Wasseruntersuchung einen Nährboden an, der ohne Zusatz von Fleischwasser, Säure oder Alkali folgendermaßen zusammengesetzt ist:

Agar 1,25 Proz.,
Nährstoff Heyden 0,75 Proz.,
dest. Wasser 98 Proz.

Die günstigste Temperatur zur Züchtung für die meisten Arten beträgt ca. 20°, pathogene erfordern jedoch Körpertemperatur.

Die Bebrütung der Platten muß mehrere Tage (bis etwa 8) dauern, da viele Arten nur sehr langsam wachsen. Häufig ist aber bei Gelatineplatten wegen des reichen Gehalts der Wasserproben an verflüssigenden Arten eine baldige Zählung nötig ohne Rücksicht darauf, ob bereits alle wachstumsfähigen Keime zur Entwicklung gekommen sind. (Man kann die Platten noch etwas länger vor der vollständigen Verflüssigung schützen, wenn man die bereits verflüssigte Gelatine absaugt und an die betreffenden Stellen Tropfen von Sublimat oder Kaliumpermanganatlösung bringt.) Bei keimarmen Wässern ist es für die Genauigkeit der Resultate zweckmäßig, wenn man die Gelatineröhrchen nach dem Ausgießen des Nährbodens wieder mit dem Wattepfropf verschließt, in den Brutschrank bringt und die in dem Gelatinerest zur Entwicklung kommenden Keime mit in Anrechnung bringt. Man kann auch den im Röhrchen zurückbleibenden Nährbodenrest mit einer bestimmten Menge sterilen, verflüssigten, gleichartigen Nährmaterials ausspülen.

Zur Zählung der Kolonien dient der Plattenzählapparat von Wolffhügel (Fig. 106). Er besteht aus einer schwarzen, in einen Holz-

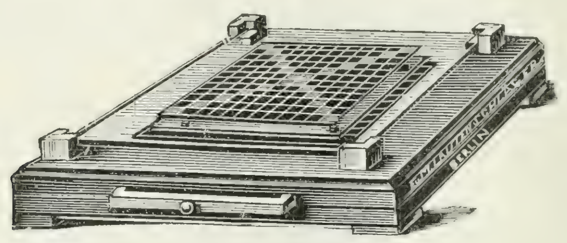


Fig. 106.

rahmen eingelassenen Glastafel, auf welche die zu untersuchende Platte oder Petrischale gelegt wird. Darüber kommt eine zweite Glasplatte, die mit einem Diamanten in Quadratzentimeter ein-

geteilt ist, von welchen die in den Diagonalen liegenden wiederum in je neun kleinere Quadrate geteilt sind. Die Zählung der in den ein-

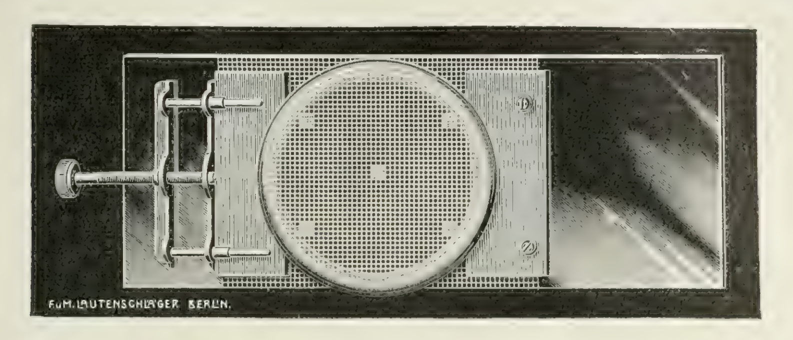


Fig. 107.

zelnen Quadraten sichtbaren Keime erfolgt mit Hilfe der Lupe. Man zählt bei gleichmäßigem Wachstum nur eine Anzahl von Quadraten aus, nimmt das Mittel und multipliziert mit der Anzahl der Quadrate, die die Platte einnimmt. Bei größerer Keimzahl zählt man nur eine Reihe der kleineren Quadrate = $^1/_9$ qcm und berechnet im übrigen in gleicher Weise. Mie [62] quadriert die schwarze Platte des Zählapparates, da bei der Wolffhügelschen Anordnung für Keimzählung in Platten die Parallaxe störend wirkt.

Aehnlich verfährt Lindemann, der den Apparat auch sonst technisch vervollkommnet (Fig. 107). Weitere Zählapparate wurden von v. Esmarch [15] und von M. Neisser [68a] (Fig. 108) u. a. angegeben.

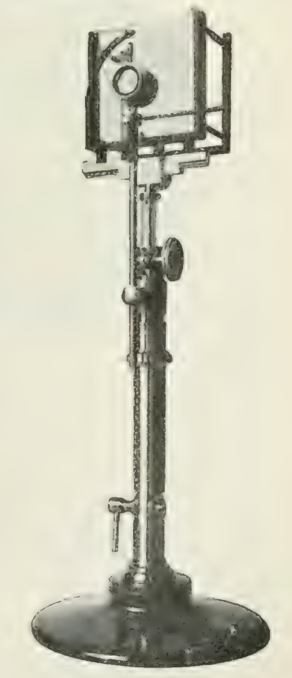


Fig. 108.

Beim Auszählen der Petrischalen berechnet man den Schalenflächeninhalt nach der Formel $r^2\pi$. Da jedoch die Schalen keinen ganz ebenen Boden haben, sondern nach dem Rande zu abgerundet sind, ist es zur genaueren Zählung nötig, nicht einzelne Quadrate, sondern Sektoren auszuzählen. Lafar [53] hat eine Zählplatte konstruiert (Fig. 109), deren Sektoren in Felder von je 1 qcm Inhalt eingeteilt sind. Man zählt einen oder mehrere Sektoren aus und bestimmt mit Hilfe der gefundenen Zahlen die Keimzahl auf der ganzen Petrischale. Der Keimzählapparat von Brudny [5] besteht aus einem mit einer Reißfeder verbundenen Zählwerk, das beim Berühren der Glasfläche über der zu zählenden Kolonie selbständig die Zahl der Kolonien angibt (Fig. 110) (käuflich bei Franz Hugershoff, Leipzig).

Bei einem sehr hohen Keimgehalt der Platten, nach M. Neisser bereits wenn der Keimgehalt des Wassers 1500 Keime übersteigt, ist die Zählung mit dem Wolffhügelschen Apparat nicht exakt durchzuführen. Man zählt alsdann nach M. Neisser mit Hilfe des Mikroskops mehrere Gesichtsfelder, deren Größe man mittels eines Objektmikrometers für die bestimmte Linsenkombination und Tubuslänge ein für allemal bestimmt hat. Aus der Mittelzahl für ein Gesichtsfeld, der bekannten Größe des Gesichtsfeldes und dem Gesamtflächeninhalt der Platten kann man leicht die Zahl der Kolonien berechnen. Die Zählung mit Hilfe des Mikroskops wird durch die Einfügung eines Okularzählnetzes nach Heim (Lehrb.) zwischen die beiden Linsen des Okulars erleichtert. Man hat bei der mikroskopischen Zählung darauf zu achten, daß man durch die ganze Tiefe des Gesichtsfeldes hindurchgeht, damit keine Keime entgehen. Die Zählung mittels des Mikroskops gestattet auch die Berücksichtigung kleinster Kolonien, die bei Anwendung der Lupe nicht sichtbar sind.



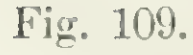


Fig. 109.



Fig. 110.

Die Zählung der Rollröhrchen vereinfacht man sich dadurch, daß man die Außenseiten des Röhrchens durch Längs- und Querstriche in Felder einteilt und diese mit einem von v. Esmarch[15] angegebenen Apparat auszählt (siehe oben Fig. 85). Die Berechnung erfolgt bei bekannter Länge und Durchmesser des Röhrchens nach der Formel $l \cdot 2 r \pi$.

Dem Verfahren der Keimzählung auf der Platte haften eine Reihe von Fehlern an, die den Resultaten der Zählung mit dieser Methode nur einen relativ bedingten Wert verleihen.

Nicht jede Kolonie ist aus einem Keim hervorgegangen, vielmehr sind häufig die Bakterien in den Substraten, in denen ihre Keimzahl bestimmt werden soll, in schwer trennbaren Verbänden vorhanden, die ihrerseits nur zu einer Kolonie auswachsen können. Sodann entgehen Arten, die auf den gewählten Nährböden und bei den sonstigen

eingehaltenen Züchtungsbedingungen nicht wachsen oder überhaupt nicht künstlich züchtbar sind, der Zählung. Ein weiterer Nachteil des Plattenverfahrens beruht darin, daß es uns nur über die Zahl der entwicklungsfähigen Keime und dies, wie erwähnt, nur bis zu einem gewissen Grad orientiert, während es uns über die Zahl der gleichzeitig vorhandenen abgestorbenen Keime keine Auskunft zu geben vermag.

Methoden, um die Gesamtzahl aller Keime, der lebenden sowohl wie der toten, der künstlich züchtbaren und der nicht auf Nährböden wachsenden zu bestimmen, beruhen auf der direkten Zählung der Keime.

Es ist klar, daß diese Methoden für die Wasseruntersuchung nur bei einem relativ sehr hohen Keimgehalt in Frage kommen können und daher im Vergleich zur Plattenmethode sehr selten in Anwendung gezogen werden. Doch seien sie hier gleich im Anschluß an die Kochsche Plattenmethode geschildert.

Winterberg[108] benutzt zur Keimzählung von Flüssigkeiten oder Bakterienemulsionen im allgemeinen die schon von Hueppe sowie von Lafar empfohlene Thoma-Zeisssche Zählkammer. Zur Verdünnung wird steriles destilliertes Wasser benutzt. Die Berechnung erfolgt nach der Formel $x = \frac{n}{y} \cdot 250000$, wobei x die Keimzahl in einem Kubikzentimeter, y die Summe der gezählten Quadrate und n die Zahl der gezählten Keime bedeutet. Die Methode liefert höhere Werte als die Plattenmethode. Man erhält natürlich keinen Aufschluß über die Art der Keime oder darüber, ob sie noch leben oder nicht.

Klein[48] zählte die Bakterien direkt in gefärbten Präparaten. Die Herstellung der Präparate erfolgt abweichend von dem sonst üblichen Verfahren, indem die Färbung an feuchtem Material erfolgt und Trocknung und Fixierung erst nachher vorgenommen wird. Eine Abspülung der Farbe durch Wasser unterbleibt gänzlich, um Fehler durch Herunterspülen der Bakterien vom Deckglas zu vermeiden. Nach dem Kleinschen Verfahren, daß ausführlich von Hehewerth[36] beschrieben ist, bringt man $^1/_2$ ccm der Flüssigkeit, deren Bakteriengehalt bestimmt werden soll, in ein Uhrschälchen, setzt die gleiche Menge Anilinwassergentianaviolettlösung hinzu und entnimmt mittels einer geaichten Platinöse eine geringe Menge, die auf einem Deckglas gleichmäßig ausgestrichen wird. Nach Lufttrocknung und Fixation wird das Präparat in neutralem Xylolbalsam eingeschlossen. Man zählt 50 Gesichtsfelder mittels des Mikroskopes und berechnet mit Berücksichtigung der Deckgläschengröße, des Inhalts der Platinöse und der Größe des Gesichtsfeldes die Bakterienzahl auf 1 ccm.

Auch bei diesem Verfahren ist die Bestimmung der Keimzahl zahlreichen Fehlern ausgesetzt. In der zum Ausgangsmaterial des Präparates dienenden Flüssigkeit resp. Bakteriensuspension können die Bakterien ungleich verteilt sein. Weiter ist die Aichung einer Oese nicht genau möglich; sodann können Bakterien an der Oese haften bleiben oder bei dem Verstreichen auf dem Deckglas durch Verstäubung verloren gehen.

Die Methode Wrights (zitiert nach Reiter[83]) beruht auf einer Vergleichung der mikroskopisch ermittelten Zahl der Mikroorganismen in der Flüssigkeit mit der Zahl der Blutkörperchen in einem gleichen

Teile normalen Menschenblutes. Durch einfache Rechnung findet man dann die Zahl der Mikroorganismen (x) in 1 ccm Flüssigkeit.

$$x = \frac{\text{Zahl der gezählten Bakterien} \times 5 \text{ Milliarden}}{\text{Zahl der gezählten Blutkörperchen.}}$$

Harrison[34] beschreibt eine Modifikation der Wrightschen Methode, die darin besteht, daß das Blutplasma aus dem Blute entfernt wird. Zu diesem Zwecke wird dem Blute Natriumcitrat zugesetzt, dann die Flüssigkeit zentrifugiert und abpipettiert. Das Plasma wird dann durch gewöhnliche Kochsalzlösung ersetzt, so daß die roten Blutkörperchen in einer Flüssigkeit suspendiert sind, die frei vom bakteriolytischen und agglutinierenden Eigenschaften ist. Die Suspension der roten Blutkörperchen wird auf das ursprüngliche Blutquantum mit Kochsalzlösung aufgefüllt und mit einem abgemessenen Quantum der bakterienhaltigen Flüssigkeit gemischt. Der Flüssigkeit kann vorher zur Färbung der Bakterien etwas Methylenblau zugesetzt werden. Ein Tropfen der Mischung wird auf einen Objektträger gebracht, mit einem Deckglas bedeckt und mit Vaseline umgeben. Darauf werden in einer Anzahl mikroskopischer Felder die Zellen und Bakterien gezählt und aus ihrem Verhältnis die Zahl der Bakterien in der Flüssigkeit geschätzt.

Oram[74] hat einen Apparat zur Zählung der Bakterien unter dem Mikroskop konstruiert, der ein gleichzeitiges Mitzählen von Blutkörperchen gestattet. Der Apparat steht auf dem Fußboden und ist mit zwei Pedalen versehen. Die Hände des Beobachters bleiben frei, die eine zum Handhaben der Mikrometerschraube des Mikroskopes, die andere zum Schieben des Objektträgers. So oft der Beobachter ein Bakterium zählt, drückt er auf das eine, bei Notieren eines Blutkörperchens auf das andere Pedal. Die Bewegungen der Pedale werden auf zwei an der Deckplatte des Tisches angebrachten Zifferblättern registriert. — (Der Apparat, der ein rasches, leichtes und präzises Arbeiten ermöglicht, ist von Alexander & Fowler, Pembroke-Place, Liverpool zu beziehen.)

Nach Zelikov[109] läßt sich die Bakterienmasse in Flüssigkeiten, die stark bakterienhaltig sind (Abwässer etc.), auf kolorimetrischem Wege bestimmen. Das Wesen der Methode beruht auf folgendem: Werden Bakterien mit der Lösung irgendeines Farbstoffes erwärmt, so werden sie gefärbt, da sie einen Teil des Farbstoffes absorbieren. Bei genügender Durchfärbung und gleicher Konzentration der Farbstofflösung muß die Menge des absorbierten Farbstoffes der Bakterienmasse proportional sein. Die Veränderung der Farbstoffkonzentration läßt sich mit dem Dubosc'schen Kolorimeter leicht feststellen und somit auch über die Quantität der Bakterienmasse urteilen.

3. Der Nachweis von bestimmten Mikroorganismen im Wasser.

Kasparek verfährt zum Nachweis bestimmter Keime in einem zu untersuchenden Wasser in folgender Weise: Filtration durch eine Kerze von 5—8 ccm Inhalt von innen nach außen, steriles Zerreiben der Kerze in Reibeschalen (ev. Plattenaussaat), Tierimpfung mit dem Material. (Auch zum Nachweis spärlicher Keime [TB] aus Aufschwemmung des vorher getrockneten und zerriebenen Sputums geeignet.)

Als ein Zeichen von Fäkalverunreinigung wird von vielen Autoren die Anwesenheit von Colibakterien im Wasser betrachtet.

Nach PETRUSCHKY & PUSCH[78] überwuchern, wenn man fallende Mengen Wasser mit Bouillon bei 37° bebrütet, Coli oder allenfalls Heubacillen event. Bact. alcaligenes alle anderen. Bei ihrem Fehlen ist das Wasser nach der Bebrütung so gut wie regelmäßig klar oder höchstens ganz leicht getrübt. Zur Feststellung des Coligehaltes werden Agarplatten (event. Drigalski) angelegt. Die geringste Menge Wasser, in der sich Coli nachweisen läßt, bezeichnet PETRUSCHKY als „Coli-Titer". Ist beispielsweise Bact. coli bei 100 ccm Wasser noch nachweisbar, nicht aber bei 10 ccm, so haben wir einen Titer 100.

Methode von EIJKMAN[13]: 100, 50 oder weniger Kubikzentimeter Wasser werden mit $^1/_6$—$^1/_8$ ihres Volumens wäßriger Traubenzucker-Peptonlösung (10 Proz. Traubenzucker, 10 Proz. Pepton, 5 Proz. Kochsalz) oder $^1/_{100}$—1 ccm Wasser mit 5—10 ccm einer 1-proz. Zucker-Pepton-Lösung in Gärungskölbchen versetzt und bei 46° bebrütet; Trübung und Gasbildung zeigt die Anwesenheit von Bact. coli an, das sich im Gegensatz zu den meisten anderen Bakterien noch bei 46° vermehrt.

BULIR[5a] modifizierte die EIJKMANsche Methode in folgender Weise: Zu 1000 ccm Nährbouillon werden 30 g Mannit gefügt. Ein Teil dieser Bouillon wird mit zwei Teilen des zu untersuchenden Wassers gemischt; diese Mischung, der noch wäßrige Neutralrotlösung zugegeben wird, kommt 12—24 Stunden bei 45—46° in Gärungsröhrchen. Jetzt wird zu 10 ccm der Mischung 1 ccm Lackmustinktur gesetzt: Bei Anwesenheit von Colibakterien zeigt sich Gasbildung, Rötung der Lackmustinktur, Reduktion des Neutralrots, Bildung von Säure. — FROMME[27] empfiehlt eine Anreicherung mit 1 Proz. Dextrosebouillon bei 37°. VENEMA[101] mischte 5 ccm Wasser mit 50 ccm saurer Bouillon und ließ 16—24 Stunden bei 37° stehen.

HARRISON & VANDERLECK[35] verwendeten zur Anreicherung Gallensalze. MARMANN[59] brachte 5—10 ccm des zu untersuchenden Wassers auf Endoplatten in einen Verdunstungsapparat, der in 30 bis 40 Minuten das Wasser zum Verdunsten brachte (FAUST-HEIMscher Apparat, siehe Kap. VII). Hierauf werden die Platten in den Brutschrank gestellt.

FEDEROLF[17] benutzt zur Fällung der Colibakterien das von FICKER (s. u.) zum Nachweis der Typhusbacillen in Wasser angegebene Verfahren. Auch DOLD[9] gibt dieser Methode den Vorzug.

HOUSTON hat zur Kontrollierung der Londoner Wasserversorgung das folgende Verfahren ausgearbeitet (nach A. GÄRTNER und teilweise nach H. DOLD), zitiert nach HEIM (Lehrbuch):

Von Rohwasser werden 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4} ccm genommen, vom Trinkwasser 100, 10, 1 ccm in Gärungsröhrchen mit MAC KONKEY-Lösung (die Lösung von MAC KONKEY und HILL besteht aus 2,0 Pepton, 0,5 taurocholsaurem Natrium [MERCK], 0,5 Traubenzucker, 5,0 Lackmustinktur [oder 1-proz. frisch bereiteter Lösung von Neutralrot] in 100 destilliertem Wasser) vermischt und bei nicht zu großen Aussaatmengen in Gärungsröhrchen 24 Stunden bei 37° bebrütet. Größere Wassermengen werden mit so viel Stammlösung vermischt, daß die Mischung 0,5 Proz. Traubenzucker enthält.

Wenn Gasentwickelung erfolgt ist, wird 1 Oese auf dem folgendermaßen zusammengesetzten Nähragar ausgesät:

Er erhält in 1 Liter 20 g Agar, 4 g 1-proz. Neutralrotlösung, 5 g taurocholsaures Natrium, 20 g Pepton, 10 g Laktose. Das Neutralrot dient als Indikator für die Säurebildung.

Von einigen hellroten Kolonien wird in je ein Röhrchen mit Glukose-Nährgelatine geimpft und durch Schütteln verteilt; bei Anwesenheit von Colibakterien entwickelt sich Gas. Von hier aus wird auf folgende Nährböden abgeimpft:

Neutralrotagar, Laktose-Lackmusbouillon, Peptonwasser, Lackmusmilch und gewöhnliche Milch. Bact. coli commune erzeugt in Neutralrotagar Fluoreszenz, in Laktose-Lackmusbouillon Säure und Gas, in Peptonwasser Indol, in Lackmusmilch Säure und in Milch Gerinnung.

Von pathogenen Keimen, deren Nachweis im Wasser von hoher Bedeutung ist, kommen die Erreger der Cholera und des Typhus in Betracht.

Zum Nachweis des Cholerabacillus verarbeitet man größere Mengen Wassers, denen man einen Gehalt von 1 Proz. Pepton und 1/2 Proz. Kochsalz gibt (Heim[37], Kutscher[52]). Diese Mischung bringt man in Erlenmeyerkölbchen in den Bruschrank bei 37°, in dem eine Anreicherung der Cholerabacillen stattfindet. Sie sammeln sich vermöge ihres Sauerstoffbedürfnisses und ihrer Beweglichkeit an der Oberfläche der Flüssigkeit. Man entnimmt von ihr nach etwa 12 Stunden mit einer Platinöse geringe Mengen, die zur Plattenaussaat in der bekannten Weise verwendet werden. Von verdächtigen Kolonien werden dann weitere Abimpfungen gemacht. Die Identifizierung der Art wird mit Hilfe der Agglutination und des Pfeifferschen Phänomens vorgenommen.

Die „Anweisung zur Bekämpfung der Cholera" schreibt bezüglich der Wasseruntersuchung vor:

„Mindestens 1 Liter des zu untersuchenden Wassers wird mit 1 Kölbchen (100 ccm) der Peptonstammlösung versetzt und gründlich durchgeschüttelt, dann in Kölbchen zu je 100 ccm verteilt und nach 8- und 12-stündigem Verweilen im Brutschranke bei 37° in der Weise untersucht, daß mit Tröpfchen, welche aus der obersten Schicht entnommen sind, mikroskopische Präparate und von demjenigen Kölbchen, an dessen Oberfläche nach Ausweis des mikroskopischen Präparats die meisten Vibrionen vorhanden sind, Peptonröhrchen, Gelatine- und Agarplatten angelegt und weiter untersucht werden. Zur Prüfung der Reinkulturen Agglutinations- und Pfeifferscher Versuch."

„Etwa im Wasser nachgewiesene Vibrionen sind nur dann als Cholerabakterien anzusprechen, wenn die Agglutinierbarkeit eine entsprechende Höhe hat und der Pfeiffersche Versuch positiv ausgefallen ist."

Zur Züchtung der Choleravibrionen aus dem Wasser empfiehlt sich auch der Nährboden von Dieudonné (siehe Kapitel III).

Zur Isolierung des Typhusbacillus aus dem Wasser benützt Rodet[86] eine Vorkultur, die bei 45° gehalten wird, eine eine Temperatur, bei der die meisten gelatineverflüssigenden Bakterien zugrunde gehen, der Typhusbacillus aber lebensfähig bleibt. Aus den Vorkulturen werden dann zum Nachweis der Typhusbacillen Plattenkulturen angelegt.

VINCENT[102] benutzte zur Vorkultur Peptonbouillon mit 0,7 Proz. Karbolsäuregehalt, die er mit dem zu untersuchenden Wasser infizierte und bei 42° bebrüten ließ. Nach eventuellen weiteren Uebertragungen waren alle Bakterien bis auf Typhus, Coli und wenige andere Arten vernichtet; unter diesen konnten mittels des Plattenverfahrens die Typhusbacillen leicht isoliert werden.

PÉRÉ[76] benutzte zur Vorkultur eine Mischung von 100 Bouillon, 5 Pepton, 1 Karbolsäure auf 1 Liter Wasser. Bebrütung bei 32 bis 36°. Nach eventuell mehreren Uebertragungen werden zur Trennung von Typhus und Coli wie bei den früheren Verfahren Plattenkulturen angelegt.

KLEBER[47] konnte nach dem PÉRÉschen Verfahren den Typhusbacillus nicht zuverlässig nachweisen.

RAWITSCH & STSCHERBA[82] verwandten zur Bouillonkultur statt des Karbols α-Naphthol (1 Proz.).

LÖFFLER[56] empfiehlt folgendes Verfahren der Anreicherung: 100 ccm des zu untersuchenden Wassers werden mit 10 ccm sterilisierten Kartoffelsaftes versetzt (etwa gleich 0,1 Prom. Salzsäure) und bei 30° bebrütet. Nach 8—12 Stunden wird eine geringe Menge Flüssigkeit in Kartoffelsaftgelatine übertragen und in Verdünnungen zur Aussaat gebracht. Durch die Vorkultur sind eine Reihe typhusähnlicher Wasserbakterien und zahlreiche gelatineverflüssigende Arten vernichtet.

FICKER & HOFFMANN[21] haben als Anreicherungsflüssigkeit mit elektiver Wirkung folgende Nutrose-Koffeinlösung empfohlen:

Auf 1 l Untersuchungswasser sind nötig:

I. Lösung von 10 g Nutrose in 80 ccm sterilem Aqu. dest. (Nutrose löst sich im kochenden Wasserbad in einigen Stunden; nicht filtrieren; nach der Abkühlung den Wasserverlust ersetzen).

II. Lösung von 5 g Koffein in 20 ccm sterilem Aqu. dest. (bei 80° kurz vor der Untersuchung herzustellen).

III. Lösung 0,1 Kristallviolett Höchst in 100 ccm sterilem Aqu. dest. (stets frisch herzustellen). Zur Untersuchung die Lösung II auf 55—60° abkühlen, schütteln, in diese die Lösung I gießen und die Mischung zu 900 ccm Wasser setzen. Unter leichtem Umschütteln langsames Hinzusetzen von 10 ccm der Lösung III. Nach 12—13-stündigem Aufenthalt im Brutschrank weitere Verarbeitung auf Drigalskiagar etc.

LUBENAU[58] gibt für den Nachweis von Typhusbacillen im Wasser die folgenden Vorschriften: a) 50 ccm konzentrierter FICKERscher Bouillon (6 Proz. Pepton + 1,6 Proz. NaCl) werden mit Sodalösung neutralisiert, sodann auf 89 ccm mit destilliertem Wasser aufgefüllt und sterilisiert; nach dem Erkalten Zusatz von 1 ccm Normalsodalösung, ferner 0,3 g Koffein und 0,0007 g Kristallviolett. Diese Anreicherungsbouillon kommt in hohe Zylinder. Aussaat von 10 ccm Typhuswasser; gut mischen. b) 13 Stunden bei 37° bebrüten, sodann Zusatz von 100 ccm alkalischer Bouillon (FICKER) + 0,6 Koffein (Zusatz von Kristallviolett nur gegebenenfalls beim Abblassen der Bouillon 0,001 bis 0,0014 Proz.); gut mischen. c) Abermals 13 Stunden bebrüten; sodann Aussaat auf Lackmusmolkenagar wie beim Stuhl. d) Weiterer Zusatz von 100 ccm alkalischer Bouillon + 0,9 Proz. Koffein (Kristallviolett 0,0014 bis 0,0021 Proz. nur gegebenen-

falls), abermals 13 Stunden bebrüten und Aussaat von 3 Serien Lackmusmolkenagarplatten.

Ficker[18] erleichtert den Nachweis von Typhusbacillen durch Fällung mit Eisensulfat. Zu 2 l Wasser werden 8 ccm 10-proz. Sodalösung zwecks Alkalisierung gesetzt, ferner 7 ccm einer 10-proz. Eisensulfatlösung; gründliche Mischung. Nach 2—3 Stunden wird zum Bodensatz das halbe Volumen einer 25-proz. Lösung von neutralem weinsauren Kali gefügt und kräftig geschüttelt. Ist die Lösung noch unvollständig, weiterer tropfenweiser Zusatz von Kalilösung. Ein Teil des gelösten Niederschlages wird mit zwei Teilen steriler Bouillon verdünnt; Anlegen von Drigalskischalen. — Dold (l. c.) beschleunigte die Fällung durch Zentrifugieren.

Müller[64] alkalisiert 3 l Wasser mit 12 ccm 10-proz. Sodalösung fügt $10^1/_2$ ccm Ferrisulfatlösung hinzu, rührt gründlich um und filtriert nach einer Stunde. Fällung der Bacillen mit Eisenoxydchlorid. Der Niederschlag wird alsdann auf Drigalskische Platten ausgestrichen.

Auch die folgende Modifikation des Fickerschen Verfahrens, die ein Alkalisieren und Zentrifugieren erübrigt, wird von Müller empfohlen: Zusatz von 5 ccm Liquor ferri oxychloridi zu 3 l Wasser, $^1/_2$ Stunde stehen lassen, Ausstreichen des entstandenen Niederschlages auf Drigalskiplatten.

Schüder[93] gibt zu 2 l Wasser 20 ccm einer 7,75-proz. Natriumhyposulfitlösung, mischt und gibt weiter hinzu 20 ccm einer 10-proz. Bleinitratlösung. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag mit 14 ccm einer 100-proz. Natriumhyposulfatlösung geschüttelt. Nach Absetzen der unlöslichen Bestandteile wird von der klaren Lösung 0,2—0,5 ccm auf Drigalskiplatten verstrichen.

Wilson[105] fügt zum Wasser Alaun, zentrifugiert und verstreicht das Präzipitat auf Drigalskiplatten.

Schepilewsky[91] hat ein von Windelbandt[107] angegebenes Verfahren, das auf der Agglutination der Typhusbacillen durch ein spezifisches Serum beruht, für die Untersuchung von Wasser auf Typhusbacillen wie folgt modifiziert: 10—20 ccm des infizierten Wassers werden zu 50 ccm Fleischpeptonbouillon in ein Erlenmeyerkölbchen gegossen. Bebrütung bei 37° 22 Stunden. Filtration durch Watte in ein spitz zulaufendes Zentrifugenröhrchen. Agglutination mit hochwertigem Serum. Bei geringer Flockenbildung 2 Minuten langes Zentrifugieren (800—900 Umdrehungen). Homogenisierung des entstehenden Niederschlages in Kochsalzlösung. (Durchschütteln mit Glaskügelchen) Aussäen der Emulsion mittels eines kleinen Glasstäbchens über einige Platten 3-proz. Agars mit Zusatz von Milchzucker (1,5 Proz.) und Lackmoid (0,04 Proz.).

Altschüler gibt ein dieser Methode sehr ähnliches Verfahren an, das die Zentrifuge unnötig macht: Wasser wird mit Pepton und Kochsalzlösung im Verhältnis 1 und $^1/_2$ Proz. versetzt, 24 Stunden bei 37° gehalten. Zu 10 ccm Wasser, das von den oberflächlichen Randpartien genommen wird, setzt man hochwertiges Typhusimmunserum in eine Menge, die eine Agglutination im Verhältnis 1:50 herbeiführt. Nach 7 Stunden wird der Niederschlag in mit 1-proz. Pepton und $^1/_2$-proz. NaCl-Lösung gefüllte Röhrchen gebracht, die Agglutination durch Schütteln wieder aufgehoben. 24 Stunden bei 37° gehalten und auf Drigalski-Conradi-Agar ausgestrichen.

HAGEMANN[32] kombinierte die SCHÜDERsche Fällungsmethode mit dem Agglutinationsverfahren von SCHEPILEWSKY.

REMY[84] isoliert den Typhusbacillus durch Säurezusatz zum Nährboden, WILSON[106] fügt zu 1 l Wasser 10 ccm Bouillon und evaporiert unter geringem Druck. (Weitere Untersuchungsmethoden siehe diesen Abschnitt Kapitel III und dieses Handbuch unter Typhus.)

Literatur zum IV. Kapitel.

1. ALTSCHÜLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, H. 9, **1903**.
2. BEER, A., Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 39.
3. BERTARELLI, E., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, Nr. 9, **1903**.
4. BRONSTEIN, ebd., Bd. 40, Heft 4, **1906**.
5. BRUDNY, ebd., Bd. 57, Heft 5, **1911**.

5a. BULIR, Arch. f. Hyg., Bd. 62, **1907**.

6. CONRADI, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 2.
7. CORNET, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 5, **1889**.
8. CZAPLEWSKI, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 11.
9. DOLD, H., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 66, Heft 2, **1910**.
10. DSCHUNKOWSKY, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, Heft 1, **1904**.
11. DSCHUNKOWSKY und LUHS, ebd., Bd. 38, Heft 3, **1905**.
12. EBERBACH, O., Hyg. Rundsch., Bd. 1, **1891**.
13. EIJKMAN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, Heft 5, **1904**.
14. EMMERICH, Arch. f. Hyg., **1883**.
15. v. ESMARCH, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1, **1886**.
16. — ebd., Bd. 20, **1895**.
17. FEDEROLF, Arch. f. Hyg., Bd. 70, Heft 4, **1909**.
18. FICKER, Hyg. Rundsch., 14. Jahrg., Nr. 1, **1904**.
19. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, **1896**.
20. — Arch. f. Hyg. u. Inf., Bd. 69, **1909**.
21. FICKER & HOFFMANN, ebd., Bd. 49, **1904**, u. Hyg. Rundschau, Bd. 14, **1904**.
22. FLÜGGE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 25, **1897**.
23. FORSTER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, Heft 5, **1906**.
24. — Lancet, **1905**, Vol. 1, June 17.
25. FRANKLAND, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3, **1887**.
26. FRÄNKEL, C., ebd., Bd. 2, **1887**.
27. FROMME, ebd., Bd. 65, Heft 2, **1910**.
28. GÄRTNER, A., ebd., Bd. 67, Heft 1, **1910**.
29. DE GAGE, M. & PHELPS, E. B., Repr. from the proceed. of the 29. ann. meet. of the Americ. publ. health assoc., **1901**, Columbia.
30. GAGE, GEORGE SCHOARD, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, Heft 2, **1908**.
31. GALLI-VALERIO, ebd., Bd. 54, **1910**.
32. HAGEMANN, ebd., Bd. 33, Heft 9, **1903**.
33. HAHN, M., ebd., Bd. 51, Heft 2, **1909**.
34. HARRISON, W. S., Journ. of the royal army med. corps, Vol. 4.
35. HARRISON & VANDERLECK, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, Heft 5, **1909**.
36. HEHEWERTH, Arch. f. Hyg., Bd. 39, **1901**.
37. HEIM, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, **1892**.
38. HESSE, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1884**.
39. HESSE & NIEDNER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, **1898** u. Bd. 53, **1906**.
40. HEYMANN, ebd., Bd. 30, **1899**.
41. HILGERMANN, Klin. Jahrb., Bd. 22, Heft 2.

41a. HILGERMANN, ebd., Bd. 20, **1909**.

42. — Arch. f. Hyg., Bd. 59, Heft 4, **1906**.
43. JEHLE, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 48.
44. KAMMERER & GIACOMI, Arch. f. exper. Pathol., **1886**.
45. KASPARECK, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 32, Nr. 5, **1902**.
46. KATHE, HANS, ebd., Bd. 49, Heft 2, **1909**.
47. KLEBER, A., ref. Hyg. Rundsch., Bd. 5, **1895**.
48. KLEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, **1900**.
49. KLODNITZKY, ebd., Bd. 58, Heft 4, **1911**.
50. KOCH, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 1, **1881**.
51. KRAUS, R., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 32, Nr. 6, **1902**.
52. KUTSCHER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 19/20, **1895**.

53. Lafar, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15, **1894**.
54. — Technische Mykologie, Jena **1897**.
55. Laschtschenko, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, **1899**.
56. Löffler, Das Wasser u. d. Mikroorg. Weyls Handb. d. Hyg., Bd. 1, **1896**.
57. van Loghem, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, Heft 1, **1908**.
58. Lubenau, C., Hyg. Rundsch., Jahrg. 17, 1023, **1907**.
59. Marmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, Heft 2, **1904**.
60. Mehring, Lehrb. d. inn. Med., Jena, G. Fischer, **1911**.
61. Meyer, E., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 32, Nr. 11, **1902**.
62. Mie, Hyg. Rundsch., Bd. 4, **1898**.
63. Miquel, Ann. de l'observ. de Montsouris, **1879**, **1885**, **1886**.
64. Müller, O., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 51, Heft 1, **1905**.
65. Müller, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 41.
66. Müller & Gräf, ebd., **1906**, Nr. 2.
67. Mulzer, Diagnose der Syphilis, Berlin, J. Springer, **1910**.
68. Neisser, M., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, **1895**.
68[a]. Neisser, M., Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exp. Ther. zu Frankfurt a. M., **1908**, Heft 4.
69. Neufeld, ebd., Bd. 30, Heft 3, **1899**.
70. Neumann, G., Arch. f. Hyg., Bd. 59, Heft 2, **1906**.
71. Noeggerath & Staehelin, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 31.
72. Oberndorffer, Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München, 7. Febr. **1905**; ref. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 16.
73. Ohlmüller, W. & Spitta, O., Die Untersuchung und Beurteilung des Wassers. Berlin (J. Springer) **1910**.
74. Oram, W. C., Brit. med. journ., Vol. 1, 1534, **1906**.
75. Orsi, Giovanni, Arch. f. Hyg., Bd. 68, Heft 1, **1908**.
76. Péré, M., Annal. Past., T. 5, **1891**.
77. Petri, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 3, **1887**.
78. Petruschky & Pusch, ebd., Bd. 43, **1903**.
79. Pfuhl, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 8, **1890**.
80. Ploeger, A., Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 48.
81. Prall, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 18.
82. Rawitsch-Stscherba, ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 8, **1892**.
83. Reiter, H., Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 52.
84. Remy, L., Annal. Past., **1901**, 145.
85. Rille & Vockerodt, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 34.
86. Rodet, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 6, **1889**.
87. Rodella, Antonio, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, Heft 2, **1904**.
88. Rosenberger, ebd., Bd. 50, Heft 3, **1909**.
89. Saito, Arch. f. Hyg., Bd. 63, Heft 3, **1907**.
90. Schaudinn, F. & Hoffmann, E., Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 18.
91. Schepilewsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Heft 5, **1903**.
92. Schnitter, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 36.
93. Schüder, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 42, **1903**.
94. Schütz, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 15.
95. Schottelius, M., ebd., **1907**, Nr. 11.
95[a]. Schumburg, Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 29.
95[b]. Sclavo, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, S. 507, **1894**.
96. Sehlen, Fortschr. d. Med., **1884**.
97. Senft, E., Mikrosk. Unters. d. Wassers, J. Lafár, Wien **1905**.
98. Somani, Arch. f. Dermatol. u. Syph., **1909**.
99. Stäubli, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 50.
100. Straus & Würz, Annal. Past., **1888**.
101. Venema, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, Heft 4, **1906**.
102. Vincent, Annal. Past., **1890**.
103. Weber, A., Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 47.
104. Wiens, ebd., **1907**, Nr. 32.
105. Wilson, Journ. of Hyg., Oktober **1905**.
106. — Brit. med. Journ., 18. Mai **1907**.
107. Windelbandt, Russky Wratsch, **1902**, Nr. 19.
108. Winterberg, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, **1898**.
109. Zelikov, J., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 42, H. 5, **1906**.

V. Kapitel.

Die Methoden des Tierversuchs in der Bakteriologie.

Die Methoden des Tierversuchs erheischen hier nur insofern eine besondere Besprechung, als sie von den sonst gebräuchlichen tierexperimentellen Methoden abweichen.

A. Die Zwecke des Tierexperiments.

Wir verfolgen mit dem bakteriologischen Tierexperiment im wesentlichen einen doppelten Zweck. Einmal dient die Verimpfung unreinen Materials, in dem eine für das Versuchstier infektiöse Bakterienart vorhanden ist, dazu, diese durch eventuell mehrfache Tierpassage rein zu züchten. Wir benutzen so gewissermaßen das Tier als den optimalen, elektiven Nährboden, auf dem die zu züchtende Art schließlich andere verdrängt. Durch Einspritzen von tetanushaltiger Erde gelingt es z. B. mit dieser Methode relativ leicht, den Tetanusbacillus rein zu gewinnen. Bei der ersten Tierpassage finden sich neben ihm wohl noch andere Bakterien, deren Zahl aber bei weiteren Impfungen mehr und mehr abnimmt, bis sie schließlich ganz verschwinden.

Der wichtigste Zweck des Tierexperiments aber ist der, festzustellen, inwieweit eine bei einer Krankheit gezüchtete Bakterienart für die gleiche Tierspecies und für andere, näher oder ferner stehende infektiös ist. Es ist natürlich ohne weiteres klar, daß man Schlüsse aus Verimpfungen, besonders auf andere Species, nur beschränkt ziehen darf, zumal man nur selten die Verhältnisse schaffen kann, die dem natürlicher Infektionsmodus, was den Weg der Infektion oder die Dosis des Infektionsmaterials anlangt, entsprechen.

B. Instrumente für den Tierversuch.

Käfige zum Aufbewahren der Versuchstiere: Die Käfige sollen bequem gereinigt werden können, die Tiere müssen leicht zugängig sein; für infizierte Tiere empfehlen sich Einzelkäfige, die sterilisiert werden können, für Kaninchen Käfige aus Blech und Draht (Fig. 111), für Meerschweinchen irdene Töpfe mit Drahtdeckel (Fig. 112), für Mäuse sind Glasgefäße (Fig. 113) gebräuchlich, die zweckmäßig nicht an zu hellen Orten gehalten werden sollen. Da Glas jedoch ein guter Wärmeleiter ist und die Mäuse gegenüber Temperaturschwankungen sehr empfindlich sind, auch Belichtung schlecht vertragen, empfehlen sich zur Aufbewahrung größerer Mengen Holzkäfige mit Drahtgitter. Es ist darauf zu achten, daß Mäuse (ebenso Ratten) die eingegangenen auffressen und deshalb die Tiere möglichst einzeln zu halten sind. Für größere Serien sind die Einzelmauskisten nach Friedberger (F. M. Lautenschläger) zu empfehlen.

Der Affenkäfig nach M. Neisser, Fig. 114 (beschrieben von Gins[18]) auch für sonstige bissige Tiere geeignet, hat eine mit von außen zu bedienendem Schieber versehene, verstellbare Zwischendecke, die den ganzen Querschnitt einnimmt und für gewöhnlich unter dem Deckel fixiert ist.

Zur Reinigung des Käfigs kommt sie in die Mitte und der Affe wird bei geöffnetem Schieber in den oberen Halbkäfig getrieben.

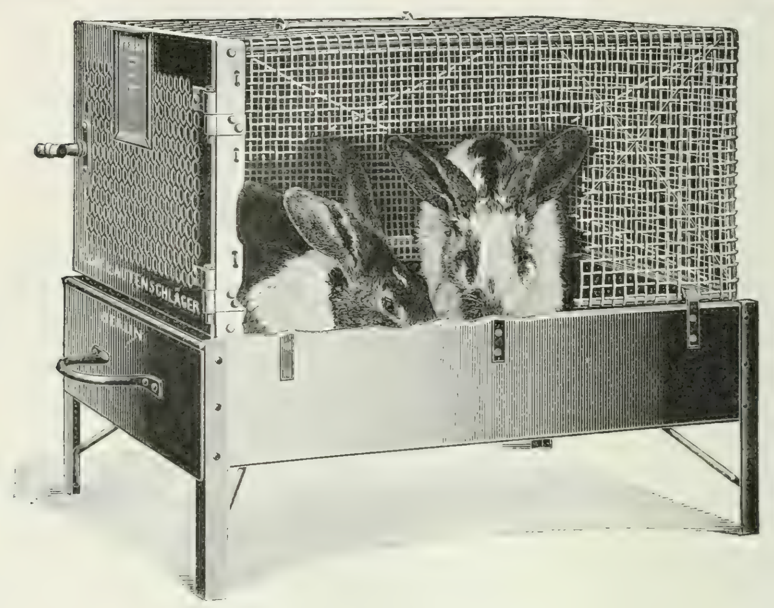


Fig. 111.

Der eigentliche obere Abschlußdeckel hat in der Mitte eine Klappe, über deren Oeffnung eine Netztasche gestülpt werden kann, in die der im Oberkäfig befindliche Affe hineinkriechen m u ß, wenn der verschiebbare Zwischendeckel weiter nach oben geführt wird. Auf diese Weise ist das Tier leicht zu fangen.

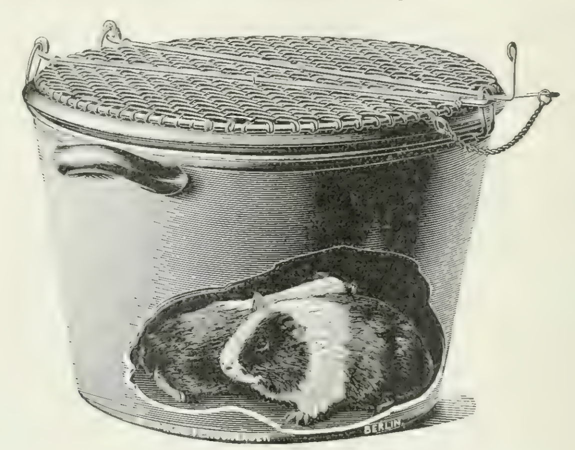


Fig. 112.

Belfanti benutzt als Käfig für Meerschweinchen und Kaninchen Endstücke von großen Kanalisationsröhren, die vorn und hinten mit Drahtgittertüren versehen und von beiden Seiten zugängig sind.

Diese Röhren in mehreren Stufen aufeinandergestellt und durch Zement befestigt, nehmen wenig Platz in Anspruch und sind billig.

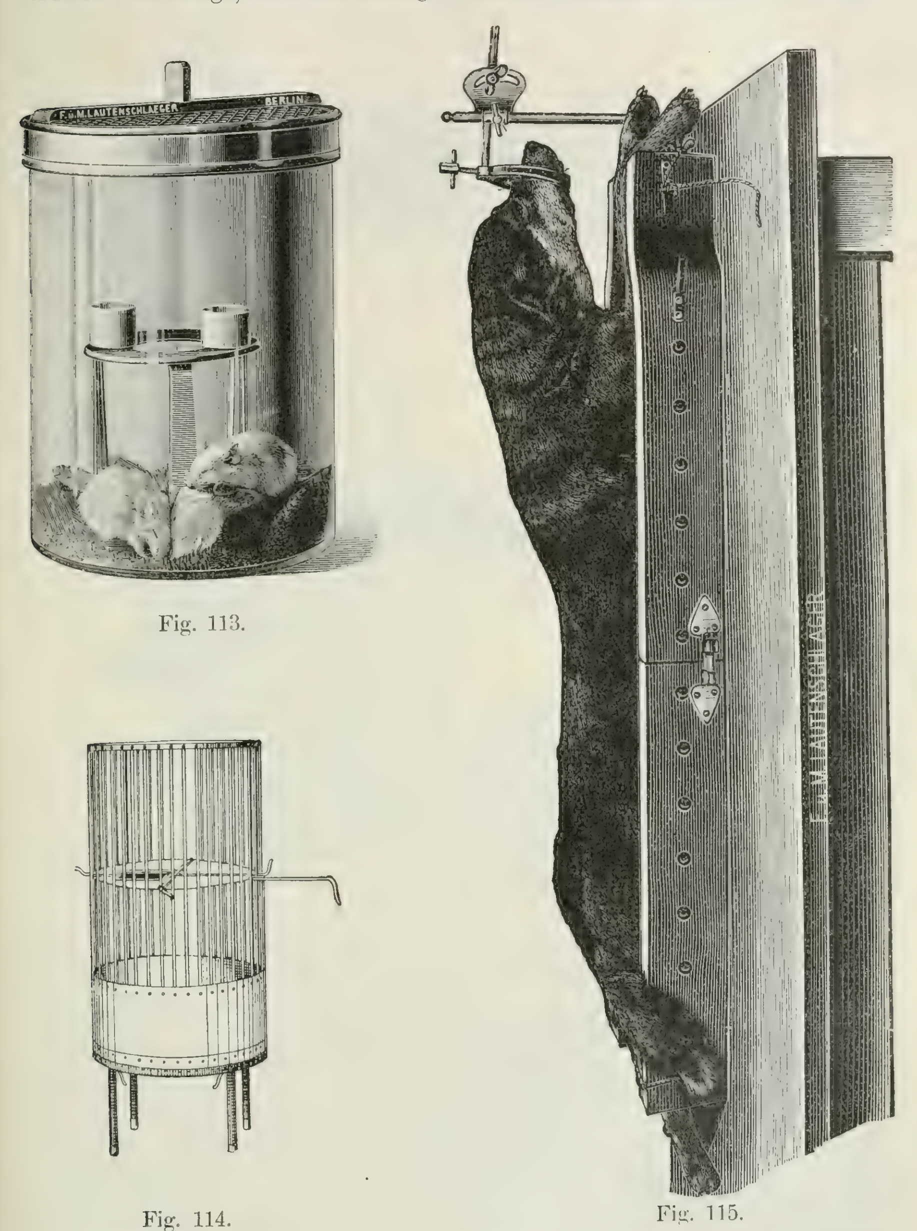


Fig. 113.

Fig. 114.

Fig. 115.

Operationsbretter zum Aufspannen der Tiere existieren in zahlreichen Modellen. Für größere Tiere, wie Hunde, ist der Halter von Malassez (Fig. 115) sehr geeignet. Für kleinere Tiere, wie Kaninchen und Meerschweinchen, ist das Operationsbrett nach Tattin oder das von der Firma Lautenschläger gebaute (Fig. 116)

empfehlenswert. Letzteres ist ganz aus Metall, mit verstellbarem Kopfhalter und mit an Schienen verstellbaren Beinhaltern versehen.

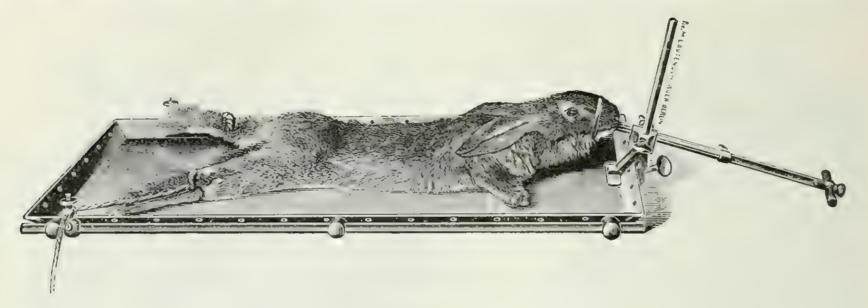


Fig. 116.

Hierdurch ist es möglich, Tiere jeder Größe bequem und sicher fixieren zu können.

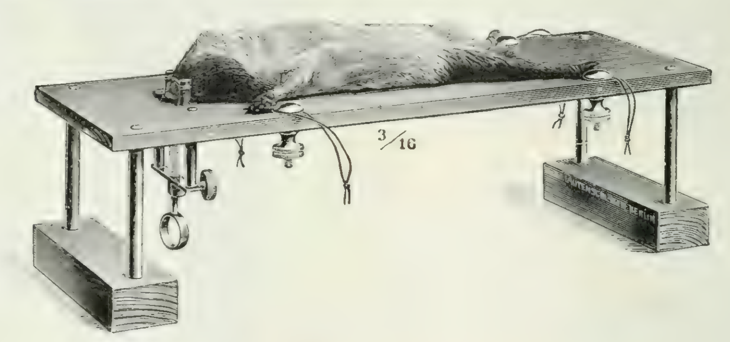


Fig. 117 a.

Das Tierbrett von Friedberger (Fig. 117) ist speziell zum Aufspannen von Meerschweinchen bestimmt. Das Tier wird so auf den Rücken gelegt, daß der Metallbügel *B* in die Schnauze zu liegen kommt. Nachdem man durch Ziehen an dem Ring *R* dem Bügel, der durch eine Spiralfeder *Sp* federnd angebracht ist, die gewünschte Lage gegeben hat, erfolgt seine Fixierung mittels der Schraube *S*. — Die Beine des Tieres werden vorher mit Bindfaden an den Schrauben *E* zunächst locker befestigt, nach der Fixierung des Kopfes fest angezogen.

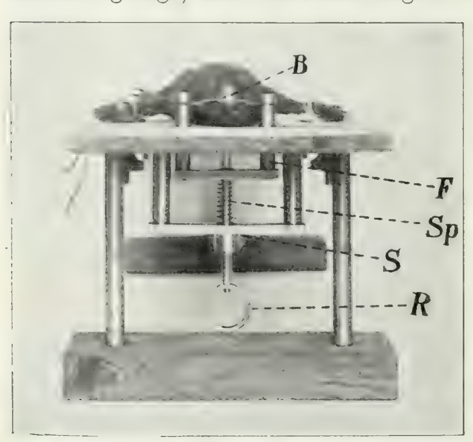


Fig. 117 b.

Klebs [31] immobilisierte Meerschweinchen dadurch, daß er sie unter Freilassung der Bauchwand mit einer Flanellbinde umwickelte. An der-

artig fixierten Tieren konnte er ohne Assistenz Injektionen in den Darm vornehmen.

Voges[72] hat zur Ruhigstellung von Meerschweinchen einen sehr einfachen Halter angegeben (Fig. 118). In eine zylindrische Blechbüchse mit seitlichem Schlitz und Siebboden wird ein Meerschweinchen hineingesteckt. An dem immobilisierten Tier können Injektionen, Temperaturmessungen und dergleichen vorgenommen werden.

Für Ratten hat Curt Müller[45] einen Halter konstruiert. Die Ratte wird im Nacken mit einer Kornzange gefaßt und diese sowie das Schwanzende des Tieres mittelst federnder Klemme auf ein Metallbrett aufgespannt. Alsdann werden die Füße des Tieres mit Klemmen seitlich an das Brett fixiert.

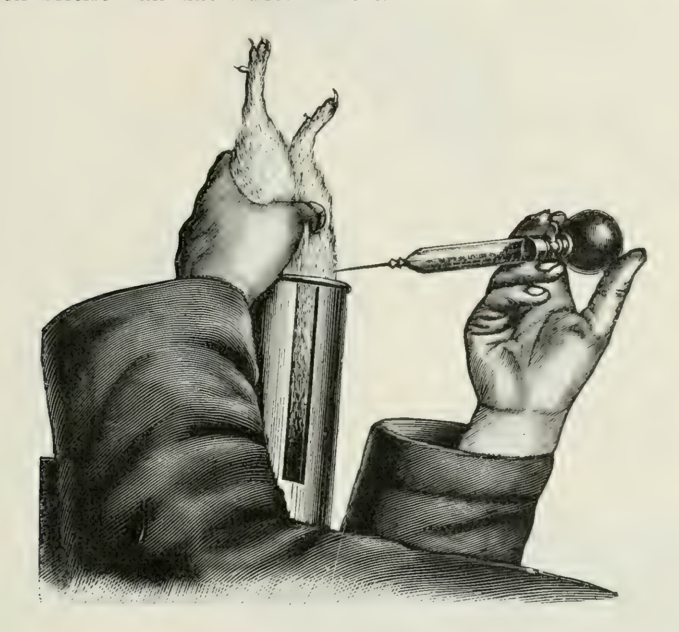


Fig. 118.

Woithe[74] hat eine Vorrichtung zum Befestigen und Aufspannen wilder Ratten angegeben. Der Apparat, der bei der Firma Lautenschläger gebaut wird, gestattet ein gefahrloses Arbeiten, macht eine Assistenz entbehrlich und ist sterilisierbar.

Kitasato hat einen dem Müllerschen ähnlichen Halter für Mäuse konstruiert (Fig. 119). Die Fixation des Tieres auf den Metalltisch erfolgt durch zwei federnde Klemmen, die am Schwanzende und im Nacken angelegt werden. Der Tisch ist durch ein Kugelgelenk drehbar und läßt sich so in jeder Lage feststellen. Sehr zweckmäßig ist für mittelgroße und kleine Tiere das Universaloperationsbett nach Cowl[9] (F. M. Lautenschläger). Das Brett besitzt zahlreiche Löcher, in die je nach der Größe des Tieres weiter voneinander entfernt oder näher zusammen die Beinhalter und der für verschiedene Tierarten auswechselbare Kopfhalter gesteckt werden.

Auf diese Weise ist es möglich, unter Benutzung nur eines Brettes, die gebräuchlichsten mittelgroßen Laboratoriumstiere zu fixieren; nicht nur Säuger, sondern auch Vögel, Fische usw.

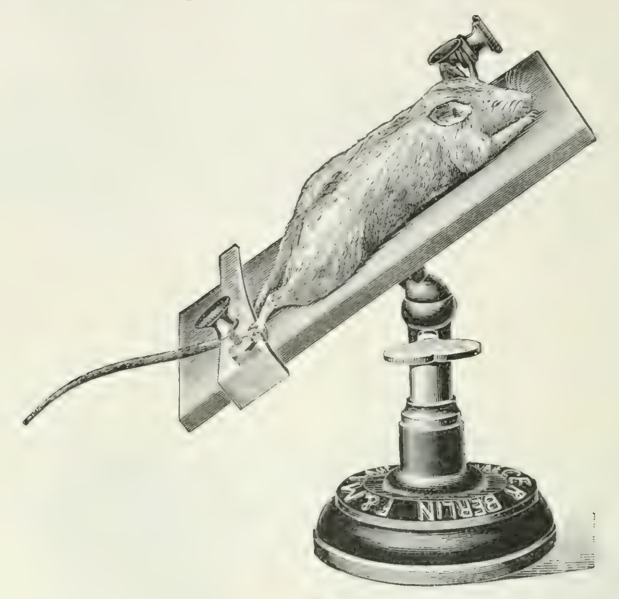


Fig. 119.

Handelt es sich um kleine Operationen am Kopfe des Kaninchens, wie eine Blutentnahme oder intravenöse Injektion, so ist der nebenstehende Apparat (Fig. 120) zu empfehlen, der jede Assistenz entbehrlich macht.

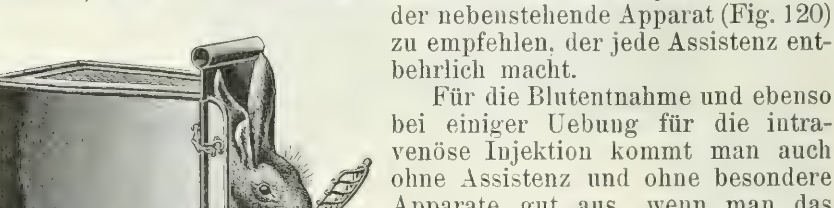


Fig. 120.

Für die Blutentnahme und ebenso bei einiger Uebung für die intravenöse Injektion kommt man auch ohne Assistenz und ohne besondere Apparate gut aus, wenn man das Kaninchen an der Brustwand mit dem linken Arm so fixiert, daß das Hinterteil in die Achselhöhle zu liegen kommt. Das Tier ist dann genügend ruhig gestellt und beide Hände sind frei.

Zum Wiegen der Tiere benutzt man eigens für diese Zwecke hergestellte Wagen, die ein Entspringen des Tieres verhindern.

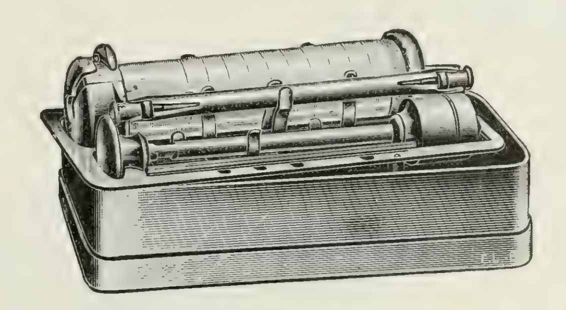
Von **Spritzen** werden meist die nach dem alten Pravazschen Typus verwendet: der Stempel kann mittelst Schraube am Stempelkopf so verstellt werden, daß der Stempelschaft absolut dicht an die Glaswand sich anschmiegt. Auf diese Weise wird ein Zurücktreten der Flüssigkeit hinter den Stempel vermieden. Um bei Undichtigkeiten des Stempels eine Infektion des Operateurs durch nach hinten tretende Flüssigkeit sicher zu vermeiden, hat Glücksmann den Spritzenzylinder hinter dem Stempel hohlkehlenartig erweitert. Die

Kochsche Spritze (Fig. 121) ist ganz ohne Stempel hergestellt. Am Ende des Glasrohres, an dem vorne die Kanüle angebracht, ist, befindet sich ein Gummiballon. An seiner hinteren Seite ist eine kleine Oeffnung, die beim Ansaugen der Flüssigkeit mit dem Daumen verschlossen zu halten ist. Nachdem mit einem Metallhahn die Kommunikation zwischen Spritze und Ballon gesperrt ist, kann der Finger weggenommen werden. Das Entleeren der Spritze erfolgt nach Oeffnen des Hahnes durch Zusammendrücken des Ballons, dessen Oeffnung dabei verschlossen zu halten ist. Die Spritze von Strohschein besteht aus einem Rohr mit Graduierung, das vorne auf einem Konus aufgesetzt die Kanüle trägt und hinten eine kleine Oeffnung hat. Auf das graduierte Rohr ist ein weiteres, hinten geschlossenes, reagenzglasähnliches Glasrohr aufgesetzt, das mit Hilfe einer Gummidichtung auf dem ersten luftdicht gleitet und so als Stempel wirkt.

Bei der Inghillerischen Spritze sind, um eine Beschmutzung und Infektion des Stempels durch den aufgezogenen Spritzeninhalt zu vermeiden, Luftkammer und Flüssigkeitsbehälter durch zwei Einschnürungen des Glasrohres, welche eine Erweiterung umschließen, voneinander abgesetzt. Die Luftkammer hat weiteres Kaliber. Die Injektionsnadel wird dem Glasrohr aufgeschliffen. Der Spritzenstempel ist in der Längsrichtung durchbohrt. Bei der Injektion wird die äußere Mündung mit dem Daumen verschlossen. Ist sie offen, so kann man den Stempel ohne Schaden während der Injektion hochziehen, um nachher stärkeren Druck auszuüben, oder herunterschieben, um erneute Aspiration zu ermöglichen.



Fig. 121.


Fig. 122.

Die Luersche Spritze, die sich für bakteriologische Zwecke am besten eignet, ist völlig aus Glas hergestellt, so daß ein Undichtwerden des Stempels ganz ausgeschlossen ist. — Die Rekordspritze (Fig. 122) besteht aus Glasrohr und mit konischer Spitze versehenem eingeschliffenen Metallstempel. Zum Sterilisieren kann sie auseinandergenommen werden. Durch die Form des Stempels lassen sich Luftblasen in der Spritze vermeiden und es eignet sich diese Spritze daher besonders für die intravenöse Injektion.

Zur intraperitonealen Injektion benützt Friedberger[14] eine Spritze ohne Ansatz mit ca. 2 cm langem, dünnem Auszug, dessen Oeffnung abgeschrägt, aber stumpf geschliffen ist.

Zur Injektion größerer Flüssigkeitsmengen dient u. a. ein von Ehrlich angegebener Apparat (Fig. 123). Er besteht aus einem sterilisierbaren Glaskolben mit zwei Oeffnungen für die zu injizierende

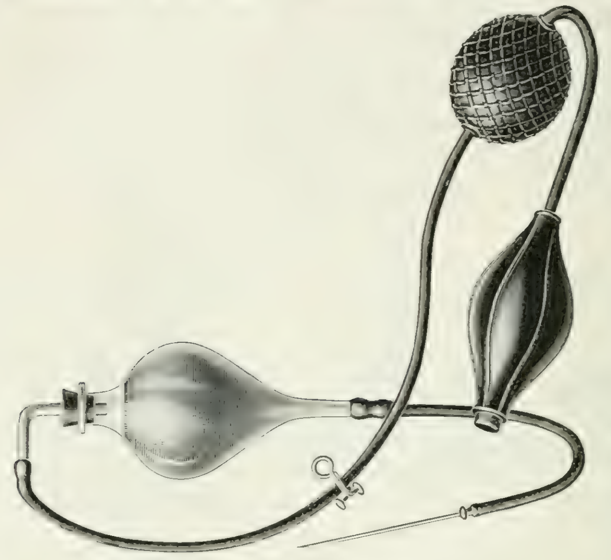


Fig. 123.

Flüssigkeit. In die obere Oeffnung wird mittels eines durchbohrten Pfropfens ein Gebläse eingesetzt; über die untere ist ein Gummischlauch gestülpt, der die Kanüle trägt. Abschluß durch einen Quetschhahn.

Auch mit Gummischlauch und Quetschhahn armierte einfache Büretten lassen sich für derartige Zwecke verwenden.

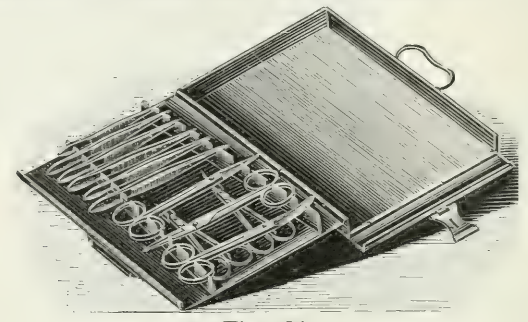


Fig. 124.

Das für bakteriologische Untersuchungen gebräuchliche **Instrumentarium** ist im übrigen das in der Chirurgie und der experimentellen Physiologie übliche. Ein besonderes Besteck für bakteriologische Zwecke in einer Metallschale sterilisierbar ist von R. Pfeiffer zusammengestellt (Fig. 124).

Zu genauen vergleichenden **Temperaturmessungen** eignet sich das kleine Thermometer von Weichardt, das ganz in den Anus versenkt wird. Friedberger hat ein Thermometer (Fig. 125) angegeben, das nur bis genau zu der gleichen Tiefe in den Anus einführbar ist und dadurch für vergleichende Messungen sehr geeignet erscheint. Das Thermometer steckt fest in einer Metall- oder Glasscheibe, bis zu der es in den After eingeführt wird. Die Scheibe, die nach unten leicht konkav gebogen ist, legt sich gut an die Analöffnung an. (Med. Warenhaus, Berlin.)

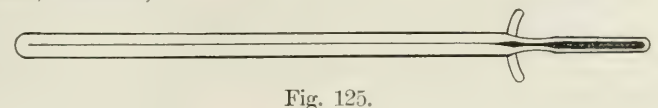


Fig. 125.

Die Kennzeichnung der geimpften Tiere geschieht durch Färben oder durch besondere Ohrmarken mit Nummern. Man kann sich diese selbst herstellen, indem man die zum Verschluß von Musterbeuteln üblichen Metallklammern benützt und auf der Oberseite mit einer Stanze die Buchstaben bzw. Nummern einschlägt, Hierzu hat Friedberger ein einfaches Stanzbrett angegeben (Fig. 126). Es läßt sich auf diese Weise außer einem Buchstaben eine dreistellige Zahl anbringen. Die Klammern werden den geimpften Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen) durch die Ohren gestochen und die beiden Enden umgebogen. Eine Verwechslung von Tieren ist auf diese einfache Weise unmöglich.



Fig. 126.

Bei Versuchen, die eine genaue zeitliche Beobachtung erfordern, empfiehlt sich der Gebrauch einer Stempeluhr, bei der die genaue Zeit fortlaufend durch einen Kautschukstempel in das Protokoll eingetragen werden kann.

C. Die Methoden der künstlichen Infektion.

Bei den Methoden der künstlichen Infektion sucht man wenigstens in der Mehrzahl der Fälle im Experiment den Modus der spontanen Infektion nachzuahmen. Man wird also Erreger, deren Ort des natürlichen Vorkommens der Darmkanal ist, in diesen einbringen, Bakterien, die sich z. B. in den Lungen finden, dort injizieren. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle aber wird die Injektion in die Haut oder in die Blutbahn wegen der bequemen Ausführbarkeit bevorzugt. obwohl diese Art der Applikation im wesentlichen nur für Wundkrankheitserreger dem natürlichen Weg der Infektion entspricht.

Um bei der Infektion mit Reinkulturen das Virus vorher zu dosieren, kann man mit der Platinöse entnommene Mengen abwiegen.

Nach Petruschky[53] verfährt man dabei so, daß man die Kulturmasse in ein tariertes Reagenzglas bringt und auf der chemischen Wage wiegt. Eine Fehlerquelle durch Wasserverdunstung soll nach Petruschky nicht vorhanden sein, da die bei der kurze Zeit dauernden Wägung verdunstenden Wassermengen sich an den Innenwänden des horizontal liegenden Reagenzglases kondensieren.

Sobernheim[63] schwemmte den Inhalt eines Agarröhrchens in 10 ccm Bouillon auf und nahm einen aliquoten Teil. Bei gleicher Agarfläche und gleichen Wachstumsbedingungen läßt sich auch mit dieser Methode eine hinreichend genaue Dosierung ermöglichen.

Einfacher ist das Verfahren von R. Pfeiffer[54], der sich eine bestimmte Oese („Normalöse") von 2 mg Fassungsgewicht für seine Versuchsreihen herstellte und diese immer in gleicher Weise mit der Kulturmasse füllte. Die Normalöse Bakterienmaterial wird in Bouillon oder Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in entsprechender Verdünnung verimpft.

Bei manchen Versuchen sollen die zur Infektion dienenden Bakterien wohl dem Einfluß der Körpersäfte, nicht gleichzeitig aber dem der zelligen Elemente ausgesetzt sein. Man schließt sie daher vor dem Einbringen in den Tierkörper in Substanzen ein, die wohl für die ersteren, aber nicht für die letzteren durchgängig sind. Metschnikoff empfahl zu dem Zweck die feinen Membranen, die den Markraum des Schilfes (Fraemites communis) auskleiden. Stückchen dieser Membranen werden mit den Bakterien beschickt, sackartig zugebunden und den Tieren unter die Haut oder in eine Körperhöhle eingebracht. Petruschky[52] verwandte Stücke von getrocknetem Froschdarm, auch Säckchen aus Collodium elasticum eignen sich zum selben Zweck.

Harris[21] fertigt Kollodiumsäckchen nach folgendem Verfahren an: Ein Glasröhrchen, 4 cm lang, von 3 mm Durchmesser, wird am unteren, vorher in der Flamme geglätteten Ende erwärmt und in eine Gelatinekapsel eingeschmolzen. Nach dem Erstarren wird an der Einschmelzstelle ein Kollodiumwall angelegt. Dann wird das Röhrchen herausgezogen, der die untere Mündung verschließende Gelatinepfropf entfernt und das Röhrchen wieder eingefügt. Nunmehr wird die Kapsel, indem man sie am Röhrchen hält, in Kollodiumlösung so tief eingetaucht, daß diese die Kapsel bis 1 cm weit überragt, so daß auch der untere Röhrchenteil einen Ueberzug erhält. Herausnehmen der Kapsel und Drehen in horizontaler Lage unter leichtem Blasen, bis das Kollodium in dünnem, gleichmäßigem Ueberzug erstarrt ist. Nach dem Trocknen wird an der Einfügungsstelle des Glasrohrs in der Mitte und am Boden der Ueberzug verstärkt und abermals getrocknet. Einfüllen von Bouillon mittels einer Pasteurschen Pipette. Einlegen der Kapsel in ein Reagenzglas mit Bouillon und sterilisieren im Autoklaven 5 Minuten lang bei 120°. Man erhält so durch Vermischung der schmelzenden Gelatine mit der Bouillon in der Kapsel einen sterilen Gelatinenährboden. Soll die Gelatine aber ganz entfernt werden, so wird die Kapsel zunächst in heißes Wasser gebracht und die geschmolzene Gelatine mit Wasser ausgespült. Sterilisation in Bouillon wie vorher. (Zur Prüfung des Dialysierungsvermögens des benutzten Kollodiums kann man die Säckchen nach Entfernung der Gelatine mit Magnesiumsulfatlösung füllen gegen destilliertes Wasser dialysieren und in diesem das Salz nach einiger Zeit nachweisen.) Zur Impfung wird etwas von der Bouillon aus der

Kapsel herauspipettiert, die bakterienhaltige Flüssigkeit eingebracht und die Glasröhre vorsichtig nahe der Einsatzstelle der Kapsel abgeschmolzen.

Frost[15] gibt folgendes Verfahren zur Herstellung von Kollodiumsäckchen (für intraperitoneale Impfung) an. In ein schmales Reagenzglas mit rundem Boden wird dickes Kollodium gegeben, so hoch wie das Säckchen lang werden soll. Es wird dann entlang einer Seite des Gläschens in ein zweites, aus diesem in ein drittes gegossen und sofort, bis das Material aufgebraucht ist. Auch kann durch die Rollmethode das Kollodium zur gewünschten Höhe in das Gläschen gebracht werden. Die Röhrchen werden dann, Mündung abwärts, schräg auf die Kante der Gießfläche zum Abtropfen hingestellt. Es bildet sich je nach der Konzentration des Kollodiums eine verschieden dicke Haut auf der Glaswand im Röhrchen. 10-proz. Kollodium in gleichen Teilen Alkohol und Aether gelöst, gibt für gewöhnliche Zwecke ausreichend dicke Häutchen. 3-proz. Kollodium kann für chemische Zwecke benutzt werden. Das Kollodium trocknet an der Luft wenige Minuten bis einige Stunden. Wenn der gebildete Kollodiumsack genügend lufttrocken geworden ist, springt er von der Glaswand ab. Zur Sterilisation werden die Säckchen zu $^1/_4$—$^3/_4$ mit Bouillon oder einer anderen Nährflüssigkeit gefüllt und in ein Röhrchen mit dieser Flüssigkeit versenkt. Dabei werden die Säckchen durch die eingetrocknete Zunge, welche beim Ausgießen des Kollodiums entstand, gehalten. Diese Zunge wird oben an der Mündung des Reagenzglases umgebogen und durch den Wattestopfen fixiert, desgleichen die Fadenenden eines locker um das Säckchen gelegten chirurgischen Knotens, welcher nachher zum Abschluß der Säckchen zugezogen werden soll.

Empfehlenswert ist auch folgende Methode (Friedberger): Reagenzgläser werden je nach der beabsichtigten Länge der Kollodiumsäckchen in verflüssigtes Paraffin eingetaucht. Nach dem Erstarren des Paraffins Eintauchen in flüssiges Kollodium, das nicht bis zur Paraffingrenze heranreichen darf. Ist dieses erstarrt, so taucht man den unteren Teil der Reagenzgläser in heißes Wasser, in dem sich die Kollodiumsäckchen leicht ablösen. Entfernen der Paraffinreste durch Einbringen in Xylol.

Narkose ist bei bakteriologischen Eingriffen i. R. nicht erforderlich. Soll diese doch ausgeführt werden, so wird auf den Boden eines Bechers bzw. Wasserglases, das sich über die Schnauze des Tieres stülpen läßt, etwas Watte gelegt und diese mit dem Narkotikum getränkt.

Für Meerschweinchen und Hunde wird am besten Aether, für Katzen, wilde Ratten und andere unbändige Tiere Chloroform benutzt. Morphiuminjektionen können die Narkose unterstützen.

D. Die verschiedenen Infektionsmodi.

1. Infektion vom Intestinaltractus aus.

Man kann die einzubringenden Bakterien mit dem Futter oder mit dem Getränk der Tiere (Wasser oder Milch) mischen. Eventuell müssen die Tiere durch Hungern zur Aufnahme des infizierten Futters genötigt werden. Koch, Gaffky & Löffler[32] brachten die Bakterien in ausgehöhlte Kartoffelwürfel, die wieder mit Kartoffelmasse be-

deckt, auf den hinteren Teil der Zunge gelegt und dann von den Tieren ungeteilt verschluckt wurden. Bei Vögeln bringt man die infizierte Nahrung in den Schnabel und hält diesen zu, worauf die Tiere ohne weiteres das Material verschlucken. Flüssigkeiten verarbeitet man auch mit Mehl zu einem Brei und führt sie auf dieselbe Weise ein. Ehrlich vermengt das zu verimpfende Material mit Kakesmasse, wobei eine sehr genaue Dosierung möglich ist.

Um die keimtötende Wirkung des sauren Magensaftes zu paralysieren, hat R. Koch [33] Meerschweinchen mit der Schlundsonde 5 ccm Natriumkarbonat in den Magen gespritzt und nach einiger Zeit gleichfalls mittels der Sonde eine Aufschwemmung der Keime in Bouillon gegeben. Eventuell gab er noch zur Sistierung der Peristaltik Opiumtinktur 1 ccm auf 200 g Gewicht in die Bauchhöhle. Heim (Lehrb.) verwendet statt Natriumkarbonat eine Schüttelmixtur von Magnesia usta, die nicht wie das Natriumkarbonat gleichzeitig einen Katarrh der Schleimhaut bewirkt.

Die Einführung der Sonde geschieht in der Weise, daß man dem Tier einen durchbohrten, keilförmigen Klotz ins Maul steckt, durch dessen Bohrung die Sonde eingeführt wird. Marks [40a] hat eine besondere Sonde zur Fütterung von Mäusen angegeben.

Nicati & Rietsch [50] umgingen die störende Wirkung des Magensaftes dadurch, daß sie das Material direkt in das durch Laparotomie freigelegte Duodenum einspritzten. Das kann man auch durch Einbringen der zu verfütternden Masse in Glutoidkapseln erreichen.

2. Infektion durch die Lungen.

Um Untersuchungen über die Aufnahme von Keimen durch die Lungen anzustellen, kann man das Versuchstier in einen gut verschlossenen Kasten bringen, in dem eine Suspension der Bakterien in sterilem Wasser versprayt wird. Die Art und Weise, wie hier die Bakterien in Massen in die Luft gelangen, entspricht freilich nicht den natürlichen Bedingungen. Zudem handelt es sich nicht um reine Inhalation, da ein Verschlucken des reichlich herumgespritzten Materials nicht auszuschließen ist. Buchner [7] brachte daher den Sprayapparat außerhalb des Käfigs an und leitete nur die versprayten Dämpfe in diesen hinein. Der Sprayapparat (Fig. 127) befindet sich auf dem Boden eines großen Reagenzglases, das durch einen doppelt durchbohrten Gummipfropfen verschlossen ist. Durch die eine Oeffnung des Gummipfropfens geht ein dünnes, oberhalb des Pfropfens rechtwinklig gebogenes Glasrohr, das mit einem Gebläse verbunden ist, bis zum Sprayapparat, den die bakterienhaltige Flüssigkeit umgibt. Ein zweites weiteres Rohr reicht nur bis zur Unterfläche des Gummipfropfens und steht mit dem Käfig in Ver-

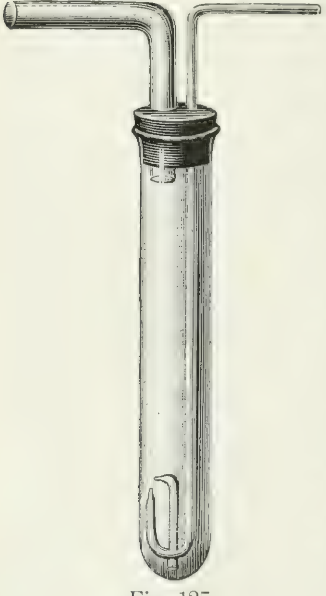


Fig. 127.

bindung. Durch dieses weitere Rohr tritt die mit Bakterien beladene feuchte Luft zu dem Tier. Soll bakterienhaltiger Staub vom Tier eingeatmet werden, so bedient man sich gleichfalls zweckmäßig einer Versuchsanordnung von BUCHNER. Das Tier befindet sich in einem weitmaschigen Drahtkäfig, welcher von einer Glasglocke überdeckt ist. Diese geht nach unten in einen geschlossenen, trichterförmigen Blechkasten über. Auf den Grund dieses Blechkastens kommt der bakterienhaltige Staub. Durch ein in der oberen Oeffnung der Glocke befindliches und mit einem Gebläse in Verbindung stehendes Rohr kann der Staub aufgewirbelt und der Luft des Käfigs mitgeteilt werden.

Speziell für die Inhalationsversuche mit Pest hat MARTINI[40] einen Inhalationsapparat (Fig. 128) angegeben, der den Experimentator beim Arbeiten nach Möglichkeit vor Gefahr schützt. Ein von der Firma

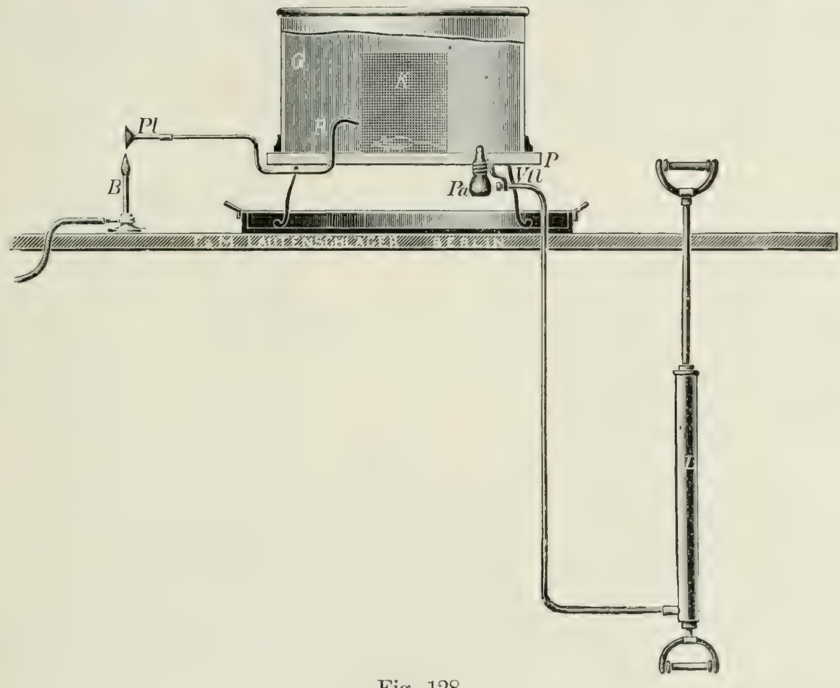


Fig. 128.

BURROUGH, WELLCOME & Co. unter dem Namen „Paroleine" eingeführter Zerstäuber *Pa*, der mit einer Luftpumpe *L* (Fahrradpumpe) in Verbindung steht, ist am oberen Ansatz mittels eines Schraubengewindes in eine Glasplatte *P* luftdicht eingeschraubt. Auf der Glasplatte steht der Käfig *K* mit dem zu infizierenden Tier; darüber wölbt sich eine Glasglocke *G*, die man luftdicht mittels Vaseline auf die Platte aufsetzt. In die Glasplatte ist weiterhin ein nach außen mündendes Rohr *R* eingelassen, das den Luftaustausch zwischen dem Inneren der Glasglocke und der Außenluft vermittelt. An den nach außen mündenden Teil dieses Rohres ist ein Platinrohr *Pl* angeschraubt, das durch einen Brenner *B* erhitzt wird. Die hier mit der infizierten Luft austretenden Keime werden dadurch sofort sicher vernichtet.

Zur Bestimmung der wirklich inhalierten Bacillenmenge und zur Bestimmung der krankmachenden oder tödlichen Minimaldosen wurde von Findel & Reichenbach [11] ein Apparat konstruiert: Die Versuchstiere entnehmen ihre Atemluft einem langsam mit konstanter Geschwindigkeit aufsteigenden Luftstrom, dessen konstanter Bakteriengehalt gleichzeitig gemessen werden kann (Fig. 129).

Ein 15 cm im Quadrat und 30 cm in der Höhe messender Turm (*1*) ist an seinem oberen Ende durch einen 3-fach durchbohrten Gummistopfen abgeschlossen. Von hier führt ein Rohr (*g*) zur Wasserstrahlluftpumpe, ein zweites (*h*) zu einem Manometer (*c*) und ein drittes (*f*) zu einem großen Aspirator (*6*), mit dem bestimmte Mengen Luft abgesaugt werden können. — Aus einem Buchnerschen Sprayapparat wird mit einer Fahrradpumpe unter Zwischenschaltung einer als Windkessel dienenden etwa 3 Liter fassenden Flasche bakterienhaltiger Nebel in den Turm geblasen. Der Spray mündet über dem Boden, die bakterienhaltige Luft steigt empor und wird oben durch die Luftpumpe (*5*) abgeführt.

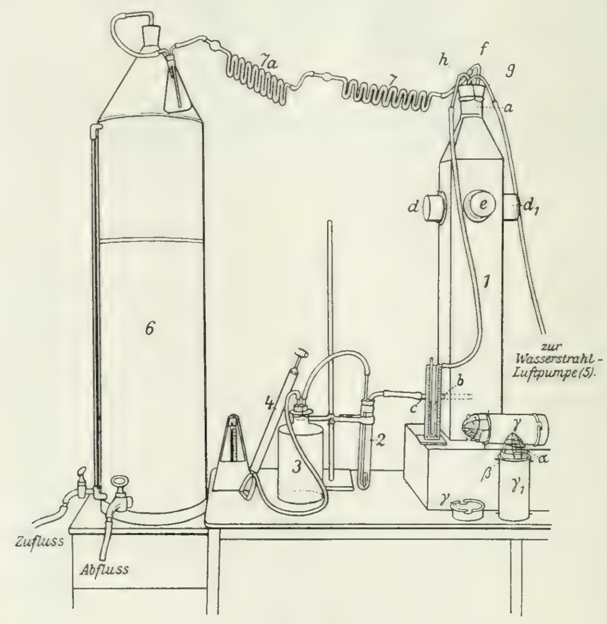


Fig. 129.

Die Meerschweinchen werden in einen Zylinder (γ, γ_1) gesteckt. diese lassen sich in die im oberen Drittel des Turmes befindlichen Oeffnungen (d, d_1) einführen, so daß das Tier mit dem Kopf in den Turm hineinragt. — Die Luftpumpe wird so eingestellt, daß im Turm ständig ein Unterdruck von ca. 20 cm Wassersäule besteht. Hierdurch bleibt die in der Zeiteinheit durch den Spray zugeführte Luftmenge und damit auch der Bakteriengehalt in der Volumeneinheit derselben konstant.

Ein weiterer Inhalationsapparat wurde von Bartel [2] konstruiert.

Da bei Inhalationsversuchen immerhin die Möglichkeit gegeben ist, daß die Infektion durch Mund und Nasenhöhle erfolgt, so em-

pfiehlt es sich unter Umständen, die Einspritzung direkt in die Trachea vorzunehmen. Man legt die Trachea frei und injiziert unter Vermeidung von Schleimhautverletzungen das Material mit einer Spritze, deren Kanüle zwischen zwei Trachealringen eingestochen wird. Natürlich ist eine Infektion der Operationswunde streng zu vermeiden.

3. Impfung von der Haut aus.

Von der **unverletzten Haut** aus hat zuerst Garré[17] durch Einreibung der Bakterien Infektionen erzielt.

Kutane Impfungen werden in der Weise vorgenommen, daß man das Material in leichte Hautverletzungen, wie sie z. B. schon beim Rasieren der Haut gesetzt werden, hineinbringt. Zweckmäßig nimmt man die Impfung am Ohr vor, das die Tiere nicht belecken können.

Sehr schön läßt sich die Entwickelung der Infektion beobachten, wenn man in die durchsichtige Hornhaut impft.

Soll bei der **subkutanen Impfung** das Material absolut ohne Vermengung mit an der Haut haftenden Keimen eingebracht werden, so ist strenge Asepsis beim Operieren nötig.

Die subkutane Impfung erfordert eine verschiedene Methode, je nachdem es sich um die Einbringung festen oder flüssigen Materials handelt. Bei Einimpfung festen Materials (Gewebsstücke usw.) legt man mit einem Scherenschnitt eine kleine Hautwunde an, erweitert dieselbe mittels eines Platinspatels zu einer Tasche und schiebt das Material mit einer Platinnadel oder einer Pinzette ein. Die Wunde kann mit Kollodium verschlossen oder eventuell vernäht werden. Die Injektion von Flüssigkeiten erfolgt in eine Hautfalte. Durch Massage wird nachher das Material im Unterhautzellgewebe gleichmäßig verteilt. Ebenso wie subkutan erfolgt die Impfung intramuskulär.

Beim Kaninchen und Meerschweinchen wählt man Bauch oder Rücken, bei Mäusen die Schwanzwurzel als Injektionsstelle.

Zum Nachweis der Tuberkelbacillen im Urin vermischt Bloch[4, 5] stark eitrige Sedimente mit 4-proz. Antiforminlösung, neutralisiert das Antiforminlösungsediment mit 5-proz. Natriumsulfit und 5-proz. Schwefelsäure und injiziert es in die rechte Seitengegend des Meerschweinchens. Dann faßt er die rechte Seitenfalte des Tieres zwischen Daumen und Zeigefinger und knetet einige Mal reibend die Leistengegend, immer mit den beiden Fingern von der Tiefe zur Oberfläche gehend. Dabei kommen die Leistendrüsen als ganz kleine Knötchen zwischen den reibenden Fingern zur Wahrnehmung und werden durch festeres Zudrücken gequetscht. War der Urin tuberkelbacillenhaltig, so sind die gequetschten Drüsen schon nach 9—10 Tagen haselnußgroß. Die Drüsen werden exstirpiert, klein geschnitten und in 20-proz. Antiforminlösung zerrieben, bis eine homogene, milchige Flüssigkeit entsteht; diese wird zentrifugiert, das Sediment ausgestrichen und auf Tuberkelbacillen gefärbt.

Zur Uebertragung bzw. Weiterzüchtung der Spirochaeta pallida hat sich die Hodenimpfung am geeignetsten erwiesen: Bei Kaninchenböcken wird der Hoden vorgedrückt, ein Hautschnitt gemacht, mit stumpfem Instrument eine Hauttasche angelegt und Stückchen syphilitischer Kaninchengewebe oder menschlichen Primäraffekts eingeschoben.

4. Impfung in die Brusthöhle.

Man geht mit der Kanüle in einen Interkostalraum ein und injiziert. Um Verletzungen zu vermeiden, empfiehlt sich die Verwendung einer stumpfen Kanüle (wobei vorher die Haut zu durchtrennen ist, s. unten).

5. Impfung in die Bauchhöhle.

Bei der intraperitonealen Impfung besteht die Gefahr einer Darmverletzung und damit einer Mischinfektion. Das wird vermieden, wenn man nach dem Vorgang von R. Pfeiffer stumpfe Kanülen verwendet. Zu dem Zweck ist es nötig, die Bauchdecke in der Mitte zwischen Sternum und Symphyse mit einem kleinen Scherenschnitt einzuschneiden. Durch die freiliegende Muskulatur dringt die Kanüle ohne Mühe durch. Von Stevenson & Bruce[61] ist eine besondere Kanüle zur Injektion in die Bauchhöhle angegeben worden. Sie besteht aus einer gekrümmten Nadel, deren Ausflußöffnung sich nicht am Ende, sondern an der Konvexität befindet. Bei der Injektion hebt man eine Bauchfalte samt dem Peritoneum auf, stößt die Nadel durch, läßt die Bauchfalte los und vollzieht die Injektion. Sobernheim steckte in gleicher Weise eine gewöhnliche Kanüle durch eine Bauchhautfalte und zog sie dann etwas zurück, bis sie frei in das Peritoneum hineinragte. Friedberger[11] nimmt die intraperitoneale Injektion am Meerschweinchen in der folgenden Weise vor: Das Meerschweinchen wird mit dem Kopf nach unten, Bauchseite nach links, vertikal, bis über den Thorax in die linke Brusttasche des Laboratoriumsmantels gesteckt. Durch darauffolgende Horizontalstellung des Tieres unter leichter Drehung nach rechts werden Kopf und Vorderbeine in der sich bildenden Taschenfalte gut fixiert; die Hinterbeine werden in der Beckengegend zwischen Mittel- und Ringfinger der linken Hand gefaßt und Daumen und Zeigefinger bewerkstelligen die Fixation der mit der rechten Hand eingeführten Spritze in der Injektionsstelle. Es empfiehlt sich hierbei die Verwendung der oben beschriebenen Spritze für intraperitoneale Injektion.

6. Impfung in das Zentralnervensystem.

Zur Injektion in die Gehirnmasse bzw. unter die Hirnhaut (z. B. zur Fortzüchtung des Wutvirus) muß der Kopf des Tieres trepaniert werden. Es geschieht dies zweckmäßig mit einem von Kollin angegebenen und von Babes[1] für diese Zwecke modifizierten Trepan:

Nach Reinigen der Kopfhaut mit Alkohol werden durch einen von der Mittellinie etwa 2 mm entfernten Schnitt von $1^1/_2$ cm Länge die Weichteile durchtrennt. Dann wird das Periost zur Seite geschoben und der Trepan auf einer Linie, die die beiden Augenwinkel verbindet, aufgesetzt und vorsichtig eingebohrt. Ist die Durchbohrung beendet, so wird das Knochenstückchen, falls es nicht im Bohrer haftet, mit einem scharfen Häkchen entfernt. Mit einer Kanüle, der man durch Biegen eine winklige Form von 60^0 geben kann, sticht man unter die Hirnhaut ein, geht etwa 1 cm nach vorn, und spritzt eine Spur Flüssigkeit ein. Nach Spaltung der Dura läßt sich eine Impfung auch mit Platindraht vornehmen. Die Wunde wird durch Naht oder Michelklammer geschlossen und mit Kollodium bedeckt.

Injektionen in den Wirbelkanal werden nach HEUBNER[22] in der Weise vorgenommen, daß man mit der Kanüle zwischen zwei Wirbeln eingeht und in die Dura einimpft.

7. Impfung in das Auge.

Impfung der Cornea geschieht durch Stichelung und darauffolgendes Einreiben des infektiösen Materials (Uebertragung der Syphilis). Auch die Bildung einer Tasche und das Einschieben infektiöser Gewebsstückchen kann unter Umständen angebracht sein, ebenso die Impfung in die Corneallamelle mit sehr feiner Kanüle.

Die Impfung in die vordere Augenkammer gestattet ebenso wie die in die Cornea die Beobachtung des sich entwickelnden Krankheitsprozesses. Man hält beim narkotisierten Tier (eventuell kokaïnisieren) den Augapfel mit einer Pinzette nach unten und geht am oberen äußeren Rand der Cornea mit einer Lanzette ein. Während des Zurückziehens derselben muß die Spitze gegen die Hornhaut gerichtet sein, damit die eventuell prolabierende Iris nicht verletzt wird. In die gesetzte Oeffnung wird das zu impfende Material mit einer Irispinzette oder einer Spritze eingebracht. Auch durch Einstich in die vordere Kammer mit der Kanüle einer Pravazspritze nahe dem Limbus unter Vermeidung einer Irisverletzung und nachfolgender Injektion des Impfmaterials (für Syphilis zerriebenes und in NaCl-Lösung aufgeschwemmtes syphilitisches Gewebe) kann die Impfung ausgeführt werden.

Die Impfung des Glaskörpers erfolgt nach Einstich mit der Kanüle durch die Sklera in den Glaskörper und Injektion des infektiösen Materials.

8. Impfung in die Blutbahn.

Bei Kaninchen erfolgt die Injektion in die komprimierte, vorher durch einen Scherenschnitt oberflächlich freigelegte äußere Randvene des Ohres. Bei kleineren Tieren legt man die Jugularis frei und impft in diese. Verschluß der Hautwunde kann durch Michelklammer erfolgen.

Bei größeren Tieren (aber auch bei Meerschweinchen und Kaninchen) kann man durch Druck am Halse die Vena jugularis zum Anschwellen bringen und direkt die Kanüle einführen. Man schneidet an der betreffenden Stelle die Haare ab, kauterisiert eine kleine Hautstelle und geht durch den sterilen Schorf mit der Kanüle ein.

Bei Meerschweinchen und Ratten kann man auch nach MORGENROTH[43] intracardial injizieren:

Nachdem die Haare links am Sternum abgeschoren sind, wird das Tier senkrecht gehalten und möglichst immobilisiert. Wenig links vom Brustbein und etwa 1 Finger breit oberhalb des Proc. xiphoideus wird die Stelle des stärksten Herzstoßes ermittelt, die Nadel vorsichtig eingestochen und unter leichten Drehungen langsam weiterbewegt. Je nach der Herzabteilung, in die man geraten ist, dringt mehr oder weniger Blut heraus (Verfahren daher auch zur Blutentnahme geeignet). Zur Injektion setzt man rasch die Spritze auf, injiziert langsam höchstens 2 ccm und zieht hierauf die Nadel mit raschem Ruck zurück.

Bei Mäusen injiziert man nach vorheriger Stauung und Einreibung mit Xylol mittels sehr feiner Kanüle langsam in eine der Schwanzvenen, beim Frosch in die Bauchvene nach Einschneiden der Haut.

9. Blutentnahme am Tier.

Blutentnahme ohne besondere aseptische Kautelen geschieht beim Kaninchen aus der äußeren Randvene des Ohres. Um Hyperämie zu erzeugen, hält man das Tier, wie oben angegeben, das Hinterteil in der Achselhöhle fixierend und mit dem linken Arm schienend mit dem Kopf nach unten. Aufträufeln von Aether, besonders aber von Xylol, bewirkt stärkere Hyperämie, doch hat Xylol wieder den Nachteil, daß die Gefäßdilatation erst allmählich zurückgeht, wodurch Nachblutungen entstehen können. Beim Schnitt darf die Randvene des Ohres nicht durchgeschnitten werden, weil sich dann die Enden retrahieren und die Blutung bald nachläßt. Es wird nur ein Stückchen aus der oberen Gefäßwand mit der Cowperschen Schere herausgeschnitten.

Prym[56] empfiehlt Kaninchen, denen man reichlich Blut entnehmen will, in einen den Bierschen Heizkästen ähnlichen Kasten zu stecken. Den Kopf läßt man aus einer Oeffnung heraussehen. Dann heizt man den Kasten bis zu Temperaturen von 40—70°. Die Ohrvenen schwellen an und man kann leicht punktieren.

Bei kleinen Tieren (Meerschweinchen, Ratten usw.) erfolgt die Blutentnahme aus der freigelegten Carotis oder Jugularis. Bei Mäusen kann man kleinere Blutmengen durch Abschneiden eines kleinen Stückes Schwanzendes erhalten. Bei den Vögeln geschieht die Blutentnahme aus der Flügelvene.

Bei größeren Tieren wird zur Blutentnahme eine Kanüle in die gestaute Halsvene eingeführt und nach der Entnahme einfach herausgezogen; Verband unnötig.

Die völlige Entblutung erfolgt am besten aus der Carotis oder dem freigelegten Herzen.

Zur sterilen Entnahme bei Tieren führt Salomonsen eine am einen Ende fein ausgezogene und verschlossene Glasröhre in die Blutbahn ein, bricht hier die Spitze ab und saugt durch den weiteren und mit Watte verstopften Teil des Rohres das Blut ein. Die feine Oeffnung wird unmittelbar nach der Entnahme wieder abgeschmolzen.

Eine keimfreie Entnahme ist gleichfalls mit der folgenden Methode gewährleistet. Man zieht die Kuppe eines sterilen, mit Watte verschlossenen Reagenzglases über der Flamme zu einer Kapillare aus, bricht an der dünnen Stelle ab und geht mit dem scharfen Ende in die freigelegte Arterie ein. Durch den Blutdruck steigt das Blut in dem Reagenzglas in die Höhe. Nach Herausnahme des Röhrchens und Unterbindung des Gefäßes wird die feine Mündung des Reagenzglases über der Flamme vorsichtig zugeschmolzen.

van Loghem[37] zieht das durchschnittene zentrale Ende des Gefäßes, das durch eine Klemme verschlossen ist, mit einem kleinen an einem Faden befestigten Häkchen in eine weitere Glaskanüle hinein, hierauf wird die Klemme geöffnet.

Bronstein[6] hat einen Apparat zur Blutgewinnung bei großen Tieren angegeben. Er besteht aus einem über 1 l fassenden zylindrischen Gefäß, das am unteren Ende einen Ansatz mit Oeffnung hat.

Hier wird ein Kautschukschlauch mit Kanüle angebracht. Die Kanüle wird in die Vene eingeführt.

DSCHUNKOWSKY[10] hat einen Apparat zur Entnahme und gleichzeitigen sterilen Defibrinierung des Blutes angegeben (Fig. 130). Er besteht aus einem Gefäß von mehreren Litern Inhalt, an dessen oberem Rande und am Boden sich je eine Oeffnung befindet. An der oberen wird ein Schlauch mit Kanüle, an der unteren ein Schlauch mit Glasrohr befestigt. Kanüle und Glasrohr sind von Reagenzgläsern umgeben. Der Deckel des Gefäßes besteht aus einer großen Gummikappe, die im Zentrum nach oben stielförmig ausgezogen ist. In dem „Stiel" ist ein Glasrohr mit Gummiansatz (zum Schlagen des Blutes) senkrecht befestigt. Der Apparat kann in toto sterilisiert werden. — Das Blut tritt an der oberen Oeffnung ein, kann steril geschlagen werden und verläßt das Gefäß an der unteren Oeffnung. (Weitere Methoden der Blutentnahme vgl. Kap. IV.)

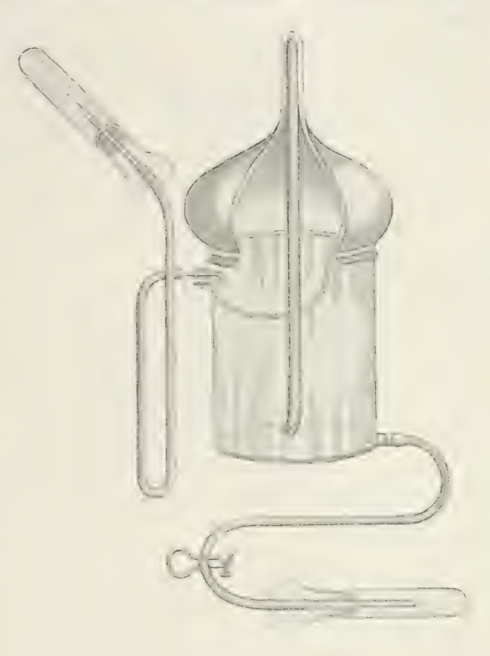


Fig. 130.

E. Die Methode der Tiersektion.

Das Tier wird auf dem Rücken liegend auf ein Brett aus Holz oder besser Metall (sterilisierbar) aufgespannt, indem die vier Extremitäten mit Nägeln bzw. Klemmen auf der Unterlage befestigt werden. Die Haare werden in der Mitte der Bauch- und Brusthaut abgeschoren, die Haut eventuell rasiert und die Hautfläche mit Sublimat benetzt. Die Haut wird nunmehr vom Manubrium sterni bis zur Symphyse durchtrennt. Ferner werden an den Enden des Längsschnittes Querschnitte nach den Extremitäten zu angelegt und die Haut wird vollständig zurückpräpariert, wobei man auf eventuelle Veränderungen im Gewebe zu achten hat. Sind Drüsenschwellungen, Abszesse oder entzündliche Erscheinungen des subkutanen Gewebes vorhanden, so werden zunächst Drüsenteile oder Stücke der veränderten Haut mit sterilen Instrumenten herausgeschnitten und in sterile Doppelschälchen gebracht. Eiter aus Abszessen wird sofort auf Nährböden ausgestrichen und eine andere Partie zu mikroskopischen Präparaten verarbeitet. Nach der Untersuchung der Haut werden die freiliegenden Bauchdecken nochmals mit Sublimat abgespült, um eventuell aufliegende Haare zu beseitigen. Man faßt nunmehr mit einer sterilen Pinzette die Bauchwand und trennt sie in der Linea alba mit einer mit stumpfer Spitze versehenen Schere durch. Es erfolgt zunächst eventuell eine Aussaat des Peritonealexsudats und die Anlegung mikroskopischer Präparate aus demselben.

Alsdann werden die Organe der Bauchhöhle oder geeignete Stücke davon nacheinander mit sterilen Instrumenten herausgenommen und in sterile Doppelschalen eingelegt. Soll der Darmtractus untersucht werden, so wird er nach Beendigung der Thoraxsektion oberhalb des Magens und am Rectum unterbunden, vom Mesenterium getrennt und gleichfalls in eine sterile Schale gebracht.

Die Eröffnung des Thorax erfolgt durch zwei Schnitte zu beiden Seiten des Sternums. Das Herz wird mit einem heißen Platindraht oder mit sterilem Messer angestochen und ein Heraustreten der Blutstropfen zur Aussaat, eventuell zur mikroskopischen Untersuchung benutzt. Nunmehr erfolgt die Herausnahme der Lungen und des Herzens und die Aufbewahrung in steriler Schale.

Zur Freilegung des Rückens, an dem sich eine eventuell zu untersuchende Impfstelle befinden kann, wird die Halswirbelsäule durchtrennt und die Haut von oben nach unten freipräpariert.

Es ist darauf zu achten, daß man möglichst für die Entnahme jeden Organs, vor allem aber für die äußeren Hautschnitte besondere sterile Instrumente benutzt. Die gebrauchten Instrumente werden sogleich in einen in Tätigkeit befindlichen Schimmelbuschschen Sterilisierungsapparat oder in Karbolwasser gebracht.

Nach Beendigung der Sektion werden die einzelnen Organe mit sterilen Instrumenten aufgeschnitten, dann mit sterilen Pinzetten gefaßt, auseinandergerissen und möglichst aus der Tiefe das Material zur Züchtung mit sterilem Platindraht herausgenommen. An die Aussaat schließt sich die Verfertigung mikroskopischer Präparate an; danach werden Stücke der Organe zur Fixierung in Alkohol gebracht.

Conradi[8a] hat speziell für Schlachttiere eine Methode ausgearbeitet (das Verfahren ist natürlich auch für den Tierversuch anwendbar), um einerseits Zutritt von Luftkeimen und Verstöße gegen die Asepsis zu vermeiden, andererseits in Organen spärlich vorhandene Keime anzureichern. Für Schlachttiere gestaltet sie sich wie folgt: Organstücke, ca. 50 g schwer, werden unmittelbar nach der Schlachtung entnommen. Einlegen in Oel von 200°. Dann 4 Stunden in 2-proz. Sublimat; Einbringen in steriles Spitzglas, dessen Deckel durch Kolophonium und Wachs luftdicht abgeschlossen wird. Bebrüten bei 37° 2 Stunden lang. Danach halbieren und Aussaat aus den zentralen Partien auf Nährböden. (Auch die bei der Entnahme zu verwendenden Instrumente werden in Oelbad sterilisiert.)

Der Kadaver wird nach Beendigung der Obduktion verbrannt.

Zur Vernichtung der Kadaver infizierter Tiere kommt allein die Verbrennung in Frage. Dies geschieht im Winter am einfachsten in der zentralen Verbrennungsanlage; falls diese nicht vorhanden und im Sommer sind besonders konstruierte Verbrennungsöfen zu empfehlen.

Der Verbrennungsofen von M. Neisser (Fig. 131) besitzt indirekte Luftzuführung, eine Gasfeuerung, die das Objekt von allen Seiten bestreift und einen Fettfang, der ein Heruntertropfen von infektiösem Material verhütet. Der Einwurf ist so konstruiert, daß kleinere Versuchstiere, wie Kaninchen und Meerschweinchen, ohne Berührung direkt vom Sektionsbrett in den Ofen gebracht werden können. Normal dauert die Verbrennung eines Kaninchens in dem

Ofen inkl. Anheizen ca. 2 Stunden, bei Anwendung einer Gebläsevorrichtung ca. 1 Stunde. Ist der Ofen angeheizt, so verbrennt die zweite Beschickung bedeutend schneller.

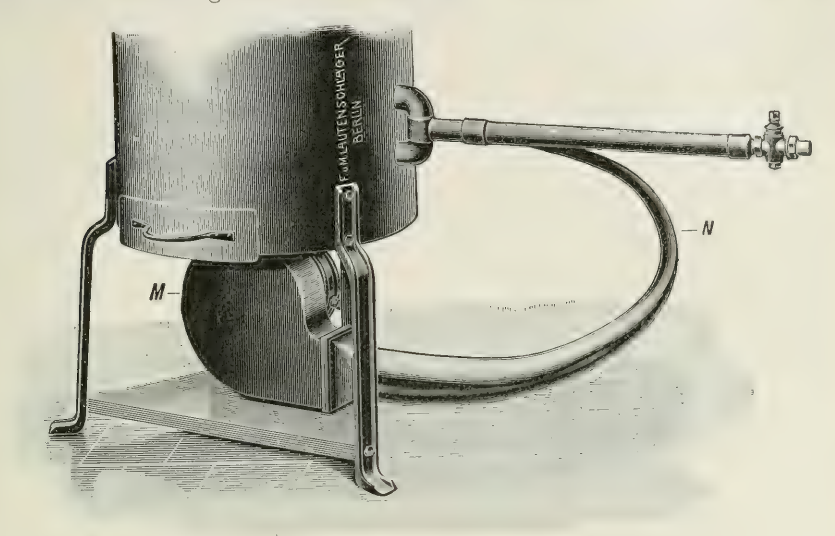


Fig. 131.

Literatur zum V. Kapitel.

1. Babes, Annales de l'Institut Pasteur, No. 7, **1888**.
2. Bartel, J., Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 7.
3. Bertarelli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 41 u. 43, **1906**.
4. Bloch, A., Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 17.
5. — Aerztl. Verein, Frankfurt a./M., 8. Okt. **1910**.
6. Bronstein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, Heft 4, **1906**.
7. Buchner, ebd., I. Abt., Bd. 6, **1889**.
8. Claussen, 34. Zusammenkunft d. ophthalmol. Gesellsch. Heidelberg, Aug. **1907**.

8a. Conradi, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., **1909**; Verhandl. d. III. Tagung d. Vereinig. f. Mikrobiol.

9. Cowl, Du Bois-Reymond Arch., **1896**.
10. Dschunkowsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, Heft 1, **1904**.
11. Findel, H., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57, **1907**.
12. Finger & Landsteiner, Sitz.-Ber. d. Kais. Akad. d. Wissensch. in Wien, Mathem.-naturw. Klasse, Bd. 114, Abt. III, **1905**.
13. Fligg, Inaug.-Diss., Gießen **1908**.
14. Friedberger, E., Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, Heft 6, **1905**.
15. Frost, W. D., ebd., Bd. 34, Nr. 7, **1903**.
16. Fürth, E., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 57, Heft 2, **1907**.
17. Garré, Fortschr. d. Med., **1885**.
18. Gins, Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, Heft 4, **1911**.
19. Grünbaum & Smedler, Brit. med. Journ., März **1906**.
20. Halberstädter, L., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd.
21. Harris, N. M. L., Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, Nr. 1, **1902**.
22. Heubner, Deutsche med. Wochenschr., **1896**.
23. Heymann, B., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 62, Heft 3, **1909**.
24. Hoffmann, Verein f. inn. Med. Berlin, 18. Dez. **1905**.
25. — Freie Verein. f. Mikrobiol., Juni **1906**.
26. Hoffmann, E., Verein f. inn. Med. Berlin, 17. Juni **1907**.
27. Hoffmann, E. & Brüning, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 14.
28. Hoffmann, ebd., **1910**, Nr. 22.
29. Inghilleri, F., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 31, Nr. 4, **1902**.

30. Kern, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 38, Heft 1, **1905**.
31. Klebs, Deutsche med. Wochenschr., **1892**.
32. Koch, Gaffky, Löffler, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1884**.
33. Koch, Berl. klin. Wochenschr., **1885**.
34. Levaditi & Yamanouchi, Soc. méd. des hôpit., 30. Mai **1908**.
35. Liebermeister, 80. Versamml. deutscher Naturf. u. Aerzte, **1908**.
36. v. Lingelsheim, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 31.
37. van Loghem, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, H. 1, **1908**.
38. Lüdke, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 31.
39. Macewen, A., Brit. med. Journ., 25. Januar **1908**.
40. Martini, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 38, **1901**.
40[a]. Marks, Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exper. Therapie, Frankfurt a. M., Heft 4, **1908**.
41. Metschnikoff & Roux, Annal. Past., Nov. **1905**.
42. Metschnikoff, Acad. de méd., 15. Mai **1906**.
43. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 20.
44. Mühlens, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 30.
45. Müller, Curt, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, **1893**.
46. Mulzer, Berl. med. Gesellsch., 8. Dez. **1909**. Ref. Berl. klin. Wochenschr.
47. Neisser, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 3.
48. — ebd., **1906**, Nr. 13.
49. Neisser & Grouven, Dermatol. Zeitschr., **1908**, Heft 2.
50. Nicati & Rietsch, Semaine méd., **1884**.
51. Parodi, Umberto, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Heft 5, **1907**.
52. Petruschki, Zieglers Beitr., Bd. 33, **1888**.
53. — Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, **1892**.
54. Pfeiffer, R., ebd., Bd. 17, **1894**.
55. — ebd., Bd. 11, **1892**.
56. Prym, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 14.
57. Rabinowitsch, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 25.
58. Schucht, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 3.
59. Schultze, Walter, ebd., **1906**, Nr. 38.
60. Siegel, J., Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, Heft 5, **1909**.
61. Silberschmidt, 3. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Juni **1909**.
62. Sobernheim, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, **1893**.
63. — ebd., Bd. 20, **1895**.
64. Stevenson & Bruce, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, **1891**.
65. Tomasczewski, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 22.
66. Truffi, M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, Heft 5, **1909**.
67. — ebd., Bd. 52, Heft 5, **1907**.
68. — Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 34.
69. Uhlenhuth & Mulzer, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, Heft 1, **1909**.
70. — — Freie Vereinig. f. Mikrobiol., Mai **1910**.
71. — — Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 25.
72. Voges, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, **1895**.
73. Weber, A., Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 7.
74. Woithe, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Heft 7, **1909**.
75. Joannovics & Kapsammer, Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 45.
76. Zabolotny, 9. Kongr. d. Deutschen Ges. in Bern, Sept. **1906**.

VI. Kapitel.

Methoden der Beobachtung der Lebensäusserungen der Bakterien.

A. Methoden der Beobachtung der Lokomotionsfähigkeit.

Das Studium der Bewegung der Bakterien geschieht im hängenden Tropfen, wo man sowohl Ortsveränderung als auch Bewegungen an Ort und Stelle, wie Drehung der Bakterien um ihre Körperachse, Wirbelbewegung usw. studieren kann.

Die Bewegungsorgane selbst, die Geißeln, kann man deutlich entweder im Dunkelfeld oder im gefärbten Präparat zur Darstellung bringen (siehe oben). Bei der mikroskopischen Betrachtung ist darauf zu achten, daß nicht die tatsächliche Schnelligkeit der Bewegung, sondern eine entsprechend vergrößerte beobachtet wird.

Die Bewegunsgintensität ist von verschiedenen äußeren Momenten abhängig. Die Bewegungsfähigkeit kann bei unter normalen Verhältnissen beweglichen Arten ganz verloren gehen. Hemmenden Einfluß haben ungenügende Ernährung, ungünstige Reaktion und Zusammensetzung des Nährbodens, ferner ungünstige Temperaturen und bei aëroben Arten Sauerstoffmangel. Auf diese Momente hat man Rücksicht zu nehmen, sobald man ein sicheres Urteil über die Bewegungsfähigkeit einer Bakterienart gewinnen will, z. B. läßt sich die von Pfeffer so genannte „Hungerstarre" durch Züchtung auf geeigneten Nährböden wieder aufheben. Der hemmende Einfluß zu starker Salzkonzentration des Nährbodens wird durch Auswaschen der Bakterien mit Wasser wieder aufgehoben. Die Starre infolge Beobachtung bei zu niederer Temperatur wird durch günstigere Temperatur beseitigt und die Bewegungsfähigkeit nimmt dann bis zu einem Optimum an Intensität zu. Durch chemische Einflüsse kann die Bewegung eine gewisse Richtung erhalten (positive und negative Chemotaxis).

Eine vergleichende Messung der aktiven Beweglichkeit der Bakterien sowohl auf festen wie auf flüssigen Nährböden hat Gabritschewski[53] nach einer besonderen Methode versucht. Genau horizontal in Petrischalen erstarrte Agarböden werden mit einem sterilen runden Stück in Bouillon getränkten Fließpapiers bedeckt, auf dem man vorher ein Kreuz mit 4 gleich langen Schenkeln in Quadratzentimetereinteilung liniiert hat. Das Papier wird mit einer dicken Platinöse auf der Agarplatte so ausgebreitet, daß die darunter befindlichen Luftblasen verschwinden. Auf den vier Schenkeln des mit Quadratzentimetereinteilung versehenen Kreuzes werden 1 qcm große Stückchen von sterilisiertem Filtrierpapier verschieden weit von der Mitte entfernt aufgelegt. Die Mitte des zentral gelegenen Quadrats infiziert man mittels einer Platinöse mit der Kultur der zu untersuchenden Bakterienart und bringt die Platte in den Brutschrank. Nach einigen Stunden entnimmt man mittels steriler Pinzetten die verschieden weit von der Mitte aufgelegten Papierstückchen und bringt sie in Bouillonröhrchen. Es wird eine Infektion der Bouillonröhrchen nur durch diejenigen Stückchen erfolgen, bis zu denen die Bakterien über das Filtrierpapier hingewandert waren. Die Zeit, in der die Bakterien so eine gewisse Entfernung zurücklegen, gibt einen Aufschluß über die Schnelligkeit ihrer Bewegung. Die Wachstumsgeschwindigkeit, die gleichfalls hier in Betracht zu ziehen ist, spielt nach Gabritschewski nur eine untergeordnete, das Resultat nicht wesentlich störende Rolle.

Liachowetzky[89] benutzt ein Filter aus schwedischem Papier, das er in eine mit Agar gefüllte Petrischale legt, so daß es vom Kondenswasser durchtränkt wird. Auf dem Filter befindet sich eine Zeichnung von 3 sich in einem Punkt schneidenden, mit Maßstab versehenen Geraden. Im Schnittpunkt findet die Beimpfung des Filters statt. In bestimmten Entfernungen vom Impfpunkt sind sterile Seidenfäden gelegt, die nach bestimmter Zeit in sterile Bouillon über-

tragen werden, um festzustellen, wie weit die Wanderung der Bakterien stattgefunden hat.

Um die Bewegungsgeschwindigkeit in flüssigen Medien zu studieren, nimmt Gabritschewski eine Glasröhre, die an einem Ende nach oben gebogen und vermittels gut schließender Glashähne in vier Abschnitte zerlegt ist. Die Länge eines jeden Abschnittes beträgt etwa 5 cm. Der sterilisierte Apparat wird bei offenstehenden Hähnen mit der Nährflüssigkeit gefüllt. Nachdem der zugehörige Hahn geschlossen ist, wird der nach oben gebogene Endabschnitt der Röhre wieder geleert und es wird hier die sterile Nährflüssigkeit durch eine Bouillonkultur der zu untersuchenden Bakterienart ersetzt. Man öffnet alsdann den Hahn wieder und stellt den Apparat in den Brutschrank. Die Schnelligkeit des Fortschreitens der Trübung in den einzelnen Abschnitten gibt einen Maßstab für die Geschwindigkeit der Bakterienbewegung und die Wachstumsenergie. Man kann auch aus den verschiedenen Abschnitten, ehe schon mikroskopisch eine Trübung sichtbar ist, Proben entnehmen, in Bouillon impfen und danach ersehen, wie weit das Wachstum bereits vorgeschritten ist. Bei dieser Versuchsanordnung kommt als störendes Moment allerdings noch die Brownsche Molekularbewegung und Diffusionsströmungen zwischen den einzelnen Abschnitten des Apparates in Betracht; diese sind eine Folge der Veränderung der chemischen Zusammensetzung des Röhreninhalts, bedingt durch das Bakterienwachstum. Immerhin gibt aber auch dieses Verfahren, wenn auch weniger genau als die Plattenmethode, einen Maßstab für die aktive Beweglichkeit der Bakterien. Beide Methoden sind auch zur Isolierung beweglicher Arten von anderen und zur Isolierung von verschieden intensiv beweglichen Arten zu gebrauchen.

Carnot & Garnier[28] beschreiben eine Methode, um gut bewegliche von nicht oder langsamer beweglichen Bakterien zu trennen, sowie deren Fortbewegungsgeschwindigkeit annähernd zu bestimmen. Sie benützen hierzu eine in der Mitte dünn ausgezogene, U-förmig gebogene Röhre, deren einer weiterer Schenkel mit einer 10—25 cm hohen Schicht bouillondurchtränkten feinen Quarzsandes angefüllt ist, während darüber, ebenso wie im engeren Schenkel, sich Bouillon befindet. Die in den letzteren eingesäten Bakterien müssen die Sandschicht durchdringen, um sich durch Trübung der darüber stehenden Bouillon bemerkbar zu machen. Nur bewegliche Bakterien vermögen von einer bestimmten Höhe der Sandschicht ab letztere zu durchdringen; die Zeit der Passage ist im allgemeinen proportional der Stärke ihrer Beweglichkeit.

Lehmann, Fried[87] und Stiegel[145] beobachteten die Bewegung der Bakterien im hängenden Tropfen mittels des Okularmikrometers.

B. Methoden zur Beobachtung der Vermehrung der Bakterien.

Die Vermehrung der Bakterien kann im hohlgeschliffenen Objektträger, besonders bei Anwendung des heizbaren Objekttisches direkt beobachtet werden. Eine maximale Vermehrungsgeschwindigkeit findet aber unter den hier herrschenden ungünstigen Ernährungsverhältnissen und der ungenügenden Sauerstoffzufuhr nicht statt; eine quantitative Bestimmung ist daher nicht möglich.

Eine Methode, die es gestattet, die Vermehrungsgeschwindigkeit von Bakterien unter günstigen äußeren Bedingungen zahlenmäßig zu bestimmen, ist von BUCHNER, LONGARD & RIEDLIN[22] angegeben. Sie impften eine Fleischwasserpeptonzuckerlösung mit der zu untersuchenden Art und bestimmten die Zahl der Bakterien in der Aussaat (primäre Plattenkulturen); nach einer bestimmten Zeit der Bebrütung wurde dann die Zahl der Bakterien in der Ernte (sekundäre Plattenkulturen) bestimmt. Mit Berücksichtigung der Zeitdauer zwischen Aussaat und Ernte läßt sich aus der Differenz der Kolonienzahl zwischen der primären und sekundären Platte die Größe der Generationsdauer, d. h. die Vermehrungsgeschwindigkeit berechnen. Bezeichnet man mit a die Zahl der Bakterien der primären Platte, mit b die Zahl der Bakterien der sekundären Platte und mit n die Zahl der Generationen, so werden aus a Bakterien unter Voraussetzung, daß die Bakterien sich stets durch Zweiteilung vermehren, nach einer Generation $a.2$, nach zwei Generationen $a.2^2$, nach drei Generationen $a.2^3$ und nach n Generationen $a.2^n$; $b = a.2^n$; $n = \frac{\lg b - \lg a}{\lg 2}$. Die Dauer jeder einzelnen Generation ist $\frac{t}{n}$, wobei t die Versuchszeit bedeutet.

Die Anlegung der primären und sekundären Platte geschah in diesen Versuchen auf folgende Weise. Es wurde eine Platinöse der zu untersuchenden Reinkultur in Fleischwasserpeptonlösung in 50 ccm steriler Kochsalzlösung übertragen. Hiervon kam 1 ccm in 50 ccm steriler Fleischwasserpeptonlösung. Aus dieser Verdünnung wurde mit 1 ccm die primäre Platte angelegt, zur Bestimmung der Größe der Aussaat, und nach einer gewisse Zeit dauernden Bebrütung mit gleicher Menge die sekundäre Platte zur Bestimmung der Ernte. Die Versuchszeit soll nicht mehr als 2 bis 5 Stunden betragen, da nach dieser Zeit bereits eine Erschöpfung des Nährbodens und eine Hemmung der Lebensenergie durch die Anhäufung schädigender Zersetzungsprodukte eintreten kann, wodurch die Generationsdauer natürlich verlängert wird. Auch das Alter der Ausgangskultur ist in gleichem Sinne von Einfluß auf die Generationsdauer. Nach MAX MÜLLER[97] und HEHEWERTH[61] muß man bei der Berechnung der Generationsdauer darauf Rücksicht nehmen, daß bei nicht ganz frischen Kulturen in einer initialen Periode die Fortpflanzung zunächst ausbleiben kann. Nur bei ganz jungen Kulturen beginnt die Fortpflanzung sofort.

WINTERBERG[161] und RUBNER verwendeten die THOMA-ZEISSsche Zählkammer, die sie mit der Aufschwemmung einer jungen Kultur in Aqua dest. füllten.

Die spontane Wachstumshemmung der Bakterien infolge Selbstvergiftung läßt sich mit Hilfe der Methode von CONRADI & KURPJUWEIT[36a] feststellen:

Eine Reihe von mit 10 ccm Löffler-Bouillon gefüllten Röhrchen wird mit je 1 Oese einer Bakterien-Bouillon beimpft, die man durch Verteilen von 1 Oese einer bei 37° gezüchteten 20 Stunden alten Agarkultur in 10 ccm Bouillon erhalten hat. Die Röhrchen kommen in den Brutschrank und werden in bestimmten Zeitabständen (nach 1, 4, 12, 24 Stunden) herausgenommen. Fallende Mengen der Bouillon werden in 2-proz. auf 40° abgekühlten Agar eingetragen und nach sorgfältiger Verteilung der stets 10 ccm enthaltenden Mischung in

Petrischalen gegossen. Sämtliche Platten bleiben, bis die letzte Röhre verarbeitet, im Dunkel und bei Kälte stehen, dann werden die Platten mit der gleichen oder einer anderen Bakterienart frisch beimpft.

C. Die Methoden zum Nachweis der Sporenbildung.

Die Sporen wurden zuerst von Petry[111] beobachtet. Mit Hilfe des Mikroskops läßt sich durch die Methode des hängenden Tropfens sowohl der Vorgang der Sporenbildung, als auch der Auskeimung der Sporen zu vegetativen Formen verfolgen, wie das Cohn[30] zum erstenmal gelang. Der Nachweis der Sporen in Dauerpräparaten geschieht durch Färbung mittels der oben angegebenen Methoden.

In einfach gefärbten Präparaten erscheinen die Sporen ungefärbt, aber auch selbst in sporenfreien Bakterien können, wie Buchner[20] gezeigt hat, ungefärbte vakuolenartige Stellen, die sich infolge von Kontraktion des Protoplasmas gebildet haben, Sporen vortäuschen.

Die Methode der färberischen Sporendarstellung ist eine weit unsicherere als die der Beobachtung der Sporenbildung und Auskeimung im hängenden Tropfen. Eine weitere Methode zum Nachweis der Sporen beruht auf der Tatsache, daß sie widerstandsfähiger als Bakterien sind. Man prüft daher das Verhalten der verdächtigen Bakterien gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen. Bei Temperaturen, die die vegetativen Bakterienformen sicher zum Abtöten bringen, können Emulsionen des sporenhaltigen Materials ihre Keimfähigkeit noch bewahren. Dasselbe ist der Fall, wenn man auf die sporenverdächtige Bakterienaufschwemmung Antiseptica in einer Konzentration einwirken läßt, die sporenfreie Bakterien sicher tötet. Findet nach für die Vernichtung der vegetativen Formen genügend langer Einwirkung derartiger Agentien noch ein Wachstum statt, so kann daraus mit Sicherheit auf das Vorhandensein von Sporen geschlossen werden. Da es jedoch auch weniger widerstandsfähige Sporen gibt, so ist umgekehrt die Vernichtung der Keimfähigkeit durch die erwähnten Mittel kein Beweis für das Fehlen von Sporen.

Um Sporen zu erhalten, ist es nur nötig, die sporenbildende Art eine Zeit lang bei günstiger Temperatur fortzuzüchten, während man durch Tierpassage sicher ein sporenfreies Material gewinnt; im Tierkörper sind Sporen noch nicht gefunden. Man kann aber auch sporenfreie Bakterien bei niederen Temperaturen erhalten; so fand R. Koch[75], daß unter 16° der Milzbrand keine Sporen bildet; ebenso bilden Aëroben bei Luftmangel und Anaëroben bei Sauerstoffzutritt keine Sporen (Slupski[137], Jacobitz[66]). Endlich kann man durch Zusatz entwicklungshemmender Substanzen asporogene Rassen züchten. Behring[5] gelang das z. B. durch Züchtung in Salzsäuregelatine und in Rosolsäuregelatine.

Um Sporen frei von vegetativen Formen zu erhalten, setzt man das Material einer Temperatur aus, die die vegetativen Formen vernichtet ohne die Sporen abzutöten.

D. Methoden zur Bestimmung des Sauerstoffbedürfnisses.

Darüber, ob eine Bakterienart anaërob oder aërob ist, gibt unter Umständen schon die Stichkultur Aufschluß. Wachsen die Bakterien nur in den obersten Schichten des Stichkanals, so ist die Art streng

aërob, wachsen sie auch in tieferen Partien, so ist die Aërobiose eine fakultative, ist endlich nur in den untersten Teilen des Stichkanals ein Wachstum sichtbar oder erfolgt es nur unter strengem Luftabschluß in Wasserstoffatmosphäre usw., so ist die betreffende Bakterienart streng anaërob. Nicht bei allen aëroben Arten herrscht das gleiche Sauerstoffbedürfnis. Vielmehr sind die verschiedenen Arten auf eine verschiedene Sauerstoffspannung abgestimmt. Eine Methode. die dies demonstriert, ist von ENGELMANN[43], eine andere von BEIJERINCK[9] angegeben. ENGELMANN brachte in die Mitte eines mit verschiedenen Bakterienarten infizierten hängenden Tropfens eine belichtete, chlorophyllhaltige Alge. Diese scheidet bekanntlich Sauerstoff aus und bewegliche Bakterien sammeln sich je nach ihrer Sauerstoffspannung in engern oder weiteren konzentrischen Ringen um die Alge an.

Die BEIJERINCKsche Methode beruht darauf, daß sich in flüssigen Nährmedien die Bakterien verschiedener Sauerstoffavidität in verschiedenen Schichten ansammeln („Bakterienniveaus"). Um das in mikroskopischen Präparaten zu demonstrieren, wurde durch Einschiebung eines Platindrahtes unter das Deckglas von einer Seite der Luft Zutritt gelassen. Es bilden sich alsdann, entsprechend der durch das verschieden abgestufte Sauerstoffbedürfnis der verschiedenen Arten bedingten Lagerung in verschiedener Entfernung von der O-Quelle „Atmungsfiguren", teils aus konzentrisch ringförmigen, teils aus flachen Bakterienansammlungen. Die Beobachtung kann bei schwacher Vergrößerung mit der Lupe vorgenommen werden.

SÜPFLE[146] wendet zur Ermittelung des Sauerstoffoptimums der Bakterien die folgende Methode an:

Die Messungen werden in einem Exsikkator vorgenommen, der in beliebiger, zu messender Weise evakuiert wird; das entstandene Vakuum wird durch Sauerstoff, der ebenfalls gemessen wird, ersetzt. Im Exsikkator (der in den Brutschrank gestellt wird) befindet sich die Petrischale mit Kultur. Der Versuch wird mehrere Male mit verschiedenen Sauerstoffmengen ausgesetzt und so das Sauerstoffoptimum für die betreffende Bakterienart ermittelt.

E. Methoden zur Bestimmung des Temperaturbedürfnisses.

Die für das Wachstum optimale Temperatur bestimmt man einfach auf die Weise, daß man Aussaaten der zu untersuchenden Bakterienart auf einem bestimmten günstigen Nährboden bei verschiedenen Temperaturen hält. Einen einigermaßen brauchbaren Anhalt über die zusagende Temperatur gibt die Wachstumsenergie. Zahlenmäßig kann man aus der Bestimmung der Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme nach dem Verfahren von HESSE einen Maßstab für die Energie der Lebensprozesse bei der betreffenden Temperatur finden. Durch die einfache Züchtungsmethode läßt sich auch die Wärmebreite, d. h. die niedrigste und höchste Temperatur, bei der die betreffende Bakterienart noch lebens- und fortpflanzungsfähig ist, bestimmen. Auf dem gleichen Prinzip beruht die Temperaturbestimmung für das Optimum der Sporenbildung und für ihre Breite. Die niedrigsten Temperaturen erreicht man durch flüssige Luft; niedere Grade bis zu 0^0 und etwas darunter dadurch, daß man die Kulturen in Eis- oder Kältemischungen bringt. Im Eisschrank

herrschen Temperaturen von 5 bis 8°. Temperaturen bis zur Zimmertemperatur sind in kühlen Kellerräumen oder in Gefäßen mit doppelter Wandung, durch die man kaltes Wasser zirkulieren läßt, vorhanden. Zur Erzeugung von Temperaturen über Zimmertemperatur dienen Thermostaten.

F. Methode des Nachweises gasförmiger Stoffwechselprodukte der Bakterien.

Der qualitative Nachweis von **Kohlensäure,** die bei der Gärung des Zuckers auftritt, geschieht am besten mit Hilfe der gebräuchlichen Gärungsröhrchen, wie sie von Dunbar[38] (Fig. 132a) angegeben sind oder mit den gewöhnlich für die Harngärung benutzten Kölbchen, die Smith[139] (Fig. 132b) für bakteriologische Zwecke zuerst angewandt hat. Die etwa bis zur Hälfte des unteren Schenkels mit der Nährlösung gefüllten sterilen Röhrchen werden nach Watteverschluß im Dampf sterilisiert. Die dabei in der Kuppe des langen Schenkels eingedrungenen geringen Luftmengen werden durch vorsichtiges Neigen des Röhrchens ausgetrieben. Nach der Abkühlung erfolgt Impfung mittelst Platindrahtes in den kurzen Schenkel, danach wieder Watteverschluß und Bebrütung der Röhrchen. Das Gas sammelt sich in der Kuppe des langen Schenkels.

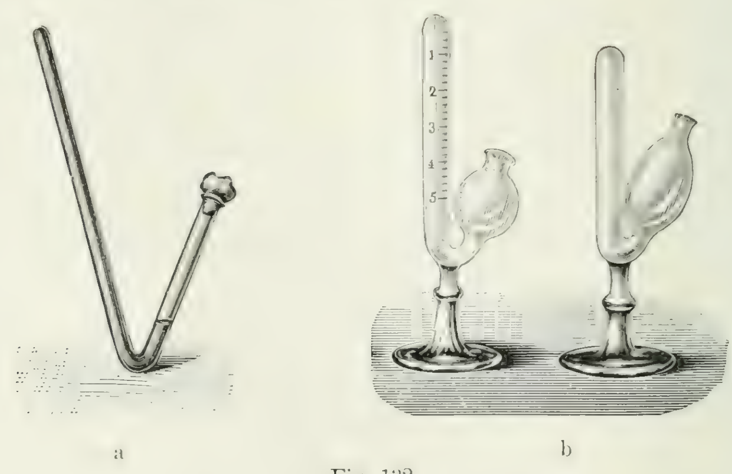


Fig. 132.

Burri & Düggeli[25] benutzen zum Nachweis der Gärungsgase 40—50 cm lange dickwandige sterile und mit Wattebausch versehene Glasröhren. In diese werden 10 ccm flüssigen, 42° warmen, eben beimpften 2-proz. Traubenzuckeragars hineingegossen und in kaltem Wasser schnell zur Erstarrung gebracht. Die so erhaltene Agarschicht wird mit 3—4 ccm 60—80° heißen „Deckagars" (1000 g Wasser + 30 g Agar) überschichtet und in Wasser gekühlt. Die Röhre kommt jetzt 24—48 Stunden in horizontaler Lage in den Brutschrank. — Je nach dem Grade der Gasbildung wird der „Deckagarkolben" langsam nach der Mündung der Röhre verschoben. Die Strecke der Verschiebung wird gemessen und das Volumen berechnet.

Seiffert[134] gießt in das bis zu bestimmter Höhe mit Gelatine gefüllte Reagenzglas sterilisiertes Paraffin (Schmelzpunkt 45 bis 50°) auf. Bei der Gasentwickelung wird der Paraffinpfropf in die Höhe getrieben.

Der Apparat von Weissenberg[158] besteht aus einem zylindrischen Glasgefäß, das mit etwa 225 ccm konzentrierter Kochsalzlösung gefüllt ist. In diese Flüssigkeit ist ein unten offener, oben geschlossener Tauchzylinder hineingestülpt, der vermittels einer Schnur, die über einen Galgen mit zwei Rollen geführt ist, mit einem Geleitschlitten in Verbindung steht, an dem eine Schreibfeder angebracht ist. Beim Heben des Tauchzylinders sinkt der Geleitschlitten mit der Feder, beim Fallen hebt er sich. Die Bewegungen werden auf eine sich drehende Registriertrommel übertragen. Der Apparat wird vor Erschütterung geschützt in einen Glaskasten in der Nähe des Brutschrankes aufgestellt, in dem sich das Kulturgefäß befindet. Das in diesem sich entwickelnde Gas wird mittels eines Gasrohres durch die seitliche Ventilationsöffnung des Brutschrankes herausgeführt und gelangt mittels einer Röhrenüberführung in den schwimmenden Tauchzylinder, verdrängt eine entsprechende Menge Wasser aus demselben, wodurch er steigt. Ein in dem gleichen Behälter befindlicher angefeuchteter Schwamm sorgt für genügende Feuchtigkeit der Luft. Durch einen Gashahn der Zuleitungsröhre kann je nach der Beendigung des Versuches das angesammelte Gas entfernt werden.

Die Bildung von **Schwefelwasserstoff** dokumentiert sich häufig schon durch den intensiven charakteristischen Geruch. Die Fähigkeit der Schwefelwasserstoffbildung kommt, wie Rubner[121], Petri & Maassen[113] und andere gezeigt haben, einer großen Anzahl von Bakterien zu und ist in der Quantität in gewissen Grenzen abhängig von der Zusammensetzung des Nährbodens. Die Bildung des H_2S im infizierten Tierkörper ist von Petri & Maassen zuerst nach der Methode vom Hoppe-Seyler spektroskopisch beobachtet worden. Da der Nachweis jedoch auf diese Weise nicht stets sicher gelingt, so verfuhren die genannten Autoren auch so, daß sie Organstücke in sterile Reagenzgläser brachten und zwischen Wattepfropf und Glaswand einen Streifen von Papier einlegten, der mit einer Lösung von basischessigsaurem Blei oder mit alkalischer Bleilösung getränkt war. Um einen Zutritt von Schwefelwasserstoff von außen zu vermeiden, wurden die Röhrchen mit einer Gummikappe geschlossen. Die Schwärzung des Bleipapiers zeigte die Gegenwart von Schwefelwasserstoff an. Diese Reaktion ist sehr empfindlich.

In gleicher Weise erfolgt der Nachweis des H_2S in Flüssigkeitskulturen mittels Bleipapiers. Man kann auch, statt Bleipapier zu verwenden, das untere Ende des Wattepfropfs mit der betreffenden Bleilösung tränken.

Zum Nachweis der Schwefelwasserstoffbildung in festen Nährböden dient ein Zusatz von Bleizucker zum fertigen Agar (1 Teil auf 1000 Teile Agar) (Morris[96]) oder Zusatz von Bleiweiß (Bleikarbonat) bis zur gleichmäßig schneeweißen Verfärbung des Agars (Beijerinck[10]). Für die Gelatine nimmt man zweckmäßiger eine Eisenlösung (Fromme[49]), die folgendermaßen gewonnen wird: Aus Eisenchlorid mit Kali- oder Natronlauge frisch gefälltes Eisenoxydhydrat wird mit destilliertem Wasser ausgewaschen und in orga-

nischer Säure gelöst (nicht Essigsäure). Die Lösung wird der fertigen Gelatine vor der Sterilisation zugesetzt.

Werden Eier als Nährböden benutzt, so erfolgt der Nachweis der Schwefelwasserstoffbildung nach Petri & Maassen mittels Bleipapier auf folgende Weise. Die Eier werden zunächst ungeimpft in Bleipapier eingewickelt und in ein cylindrisches Gefäß zwischen zwei Wattelagen eingepackt. Ueber die Watte kommt nochmals Bleipapier. Ist bei dieser Art der Aufbewahrung in einigen Tagen kein Schwefelwasserstoff nachweisbar, so erfolgt die Infektion und abermalige Verpackung in der gleichen Weise.

Der **quantitative Nachweis flüchtiger Stoffwechselprodukte** erfolgt nach Ableitung derselben nach den üblichen gasanalytischen Methoden. Zum Sammeln der zu diesem Zweck nötigen größeren Gasmengen sind besondere Apparate angegeben worden. Pasteur[104] benutzte Kolben mit einem langen, durch einen Gashahn luftdicht geschlossenen Zuleitungsrohr und einem S-förmig gebogenen Ansatzrohr (Fig. 133). Der Kolben ist mit der Nährlösung gefüllt und das Ansatzrohr taucht in eine Schale, die die gleiche Lösung enthält. Es wird nun die Flüssigkeit im Kolben und die in der Schale gleichzeitig erhitzt, wodurch alle Luft aus dem Kolben entfernt wird. Der Dampf treibt die Flüssigkeit aus dem Ballon heraus und in den luftleeren Raum strömt von neuem Flüssigkeit aus der Schale. Auf diese Weise erhält man eine luftfreie Flüssigkeit in einem Vakuum. Man bringt nunmehr das Ableitungsrohr für die Gase unter steriles Quecksilber, impft, indem man die infizierte Flüssigkeit, die sich in dem über dem Hahn gelegenen Teil des Zuleitungsrohrs befindet, schnell einschießen läßt und bringt das Ganze in den Brutschrank.

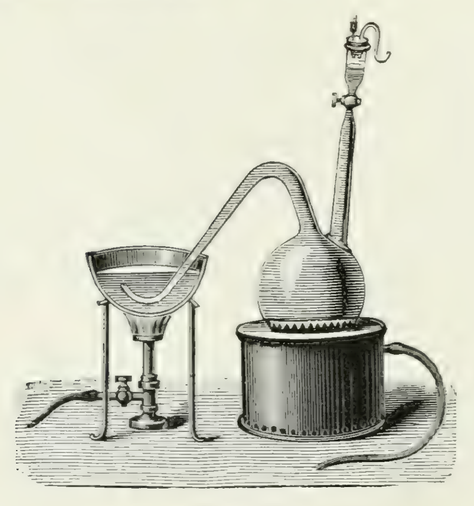




Fig. 133.

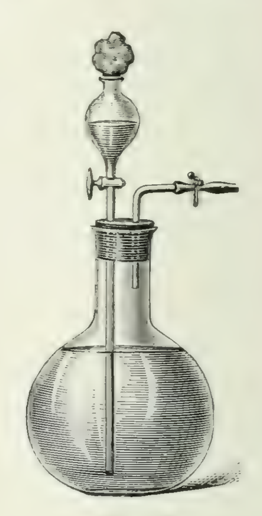


Fig. 134.

Auf demselben Prinzip beruht ein von Botkin[18] (Fig. 134) angegebener Apparat, bei dem Zu- und Ableitungsrohr mittels eines doppelt durchbohrten Kautschukpfropfens in den Kolben, in dem sich Nährflüssigkeit befindet, eingelassen sind. Ueber dem Hahn des

Zuleitungsrohres befindet sich ein Scheidetrichter, der das Material für die Impfung der Nährflüssigkeit aufnimmt. Der Apparat wird mit offenen Hähnen im Dampf sterilisiert, darnach erfolgt Abschluß, Impfung und weitere Behandlung in der gleichen Weise wie vorher. Andere Apparate, die den gleichen Zwecken dienen, sind von Nencki und von A. Koch[74] angegeben worden.

Hesse[63] hat zu quantitativen Versuchen über Bakterienatmung eine Versuchsanordnung zusammen mit Hempel ausgearbeitet, die es gestattet, mit kleinen Gasmengen zu arbeiten, und binnen einer Viertelstunde schon den gasförmigen Inhalt eines Kulturgefäßes auf Kohlensäure und Sauerstoff zu untersuchen.

G. Methode zum Nachweis von Indol.

Zum Nachweis der Indolbildung versetzt man 10 ccm einer in Peptonbouillon gewachsenen, 24stündigen Kultur mit 1 ccm einer schwachen Lösung von Kaliumnitrit und einigen Tropfen Schwefelsäure. Es tritt alsdann eine Rotfärbung ein, die nach Salkowski[127] auf die Bildung von Nitrosindol zurückzuführen ist, eines Farbstoffes, den Indol und Säure in Gegenwart von Nitriten bilden. Die Bildung des Indols erfolgt ausschließlich aus dem Pepton (Proskauer & Voges[117]).

Als ein geeignetes Nährmedium für den Nachweis der Indolbildung schlägt Bleisch[115] folgende Lösung vor:

Pepton siccum (Witte)	2,0
Natrium chlor. purissim.	0,5
Aqu. dest.	100,0
sol. Kal. nitric. puriss.	(0,08 zu 100,0) gtts XXX—L.

In Cholerakulturen tritt diese Reaktion bei dem bloßen Zusatz von Schwefelsäure auf, die man vorsichtig an der Innenwand des Reagenzglases herunterlaufen läßt, so daß sie sich unterschichtet. An der Berührungsstelle mit der Nährflüssigkeit entsteht ein rotgefärbter Ring (Cholerarotreaktion). Die Tatsache, daß es bei Cholerabakterien und einigen andern gelingt, die Nitrosindolreaktion auch ohne Zusatz von Nitriten auszuführen, beruht darauf, daß die betreffenden Bakterien die Eigenschaft haben, geringe Mengen von Nitrat, die nach Untersuchungen von Petri[112] dem Nährmedium anhaften und besonders im Witteschen Pepton jedenfalls enthalten sind, zu Nitrit zu reduzieren. Bei Zutritt von Säure allein tritt alsdann die Reaktion mit dem gebildeten Indol ein. Andererseits aber kann die Verwendung nitrithaltiger Säure oder Nährboden die Cholerarotreaktion vortäuschen. Daher ist auf die Benutzung nitritfreier Säure besonders zu achten. Die Cholerarotreaktion wurde zuerst von Pöhl[115], von Bujwid[23] und von Dunham[39] unabhängig voneinander gefunden. Dunham verwandte zuerst Schwefelsäure und Kulturen in reiner Peptonlösung. Es eignen sich auch an Stelle der Schwefelsäure andere Mineralsäuren. Da nach Liebreich[190] Schwefelsäure für sich allein Nitrate zu Nitriten reduzieren kann, so empfiehlt er Ersatz durch Weinsäure oder Oxalsäure. In zuckerhaltigen Nährböden ist die Indolbildung infolge der Säureproduktion gehemmt (Gorini[55], Smith[140], Peckham[109], Seelig[133]). Nach Bleisch ist ein Ueberschuß von Nitraten im Nährmedium für die Reaktion hinder-

lich. Der günstige Zeitpunkt der Reaktion liegt zwischen 24 bis 48 Stunden. Bei schwacher Reaktion kann man den Farbstoff zur deutlicheren Sichtbarmachung mit Amylalkohol ausschütteln.

A. Boehme[16] wendet die Ehrlichsche Indolreaktion für bakteriologische Zwecke an:

Lösung I.	Paradimethylamidobenzaldehyd	4,0
	Alkohol (96-proz.),	380,0
	Salzsäure, konz.,	80,0

Lösung II. Kaliumpersulfat in gesättigter wäßriger Lösung (als Oxydationsmittel). Zu 10 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit (Bouillonkultur) werden 5 ccm der Lösung I, dann 5 ccm der Lösung II gesetzt und gemischt: Bei Anwesenheit von Indol Rotfärbung.

Steensma[144] empfiehlt folgende Methode zum Indolnachweis: In 2 Teile Kulturflüssigkeit gibt man 1 Teil Aether, schüttelt und trennt den Aether im Scheidetrichter von der Kulturflüssigkeit. Der Aether wird filtriert, dem Filtrat etwas Alkohol zugesetzt und mit dem Reagens (2-proz. Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd in Salzsäure) in weitem Reagenzrohr zur Verdampfung des Aethers geschüttelt. — Bei Anwesenheit von Indol wird die Flüssigkeit rot gefärbt. Durch Hinzufügen von 1 oder 2 Tropfen Natriumnitrit (0,5 Proz.) wird die rote Farbe zuerst intensiver und verschwindet dann bald.

Marshall[92] empfiehlt als quantitatives Reagens auf Indol eine kalorimetrische Messung mit Paradimethylamidobenzolaldehyd. Die Ausgangslösung erhält man durch Auflösung von 0,05 g Indol in 5 ccm absoluten Alkohols. Dann wird mit destilliertem Wasser auf 500 ccm verdünnt. Zur Prüfung auf Indol nimmt man 5 ccm der Lösung (nachdem man auf je 100 ccm der Lösung 1 ccm absoluten Alkohols zugefügt hat), gibt sie in eine Neslersche Röhre und verdünnt mit dest. Wasser auf 50 ccm. Dann fügt man hinzu: 2 ccm Paradimethylamidobenzolaldehyd - Lösung und 2 ccm Kalium persulfat. (Rote Farbe zeigt das Vorhandensein von Indol an.) Die Farbe muß übereinstimmen, wenn verschiedene Mengen der Ausgangsindollösung ähnlich behandelt werden. Vor dem Vergleich soll die Mischung 1 Stunde stehen. —

Morelli[95] verwertet die Rotfärbung der Oxalsäure bei Gegenwart von Indol in folgender Weise: In eine warmgesättigte Oxalsäurelösung wird ein Streifen Fließpapier gebracht. Beim Erkalten bleibt es mit fester Oxalsäure gänzlich belegt, da diese in der Kälte weniger löslich ist als in der Wärme. Der sterilisierte Papierstreifen wird dann in der Atmosphäre des Reagenzglases aufgehängt. Bei Anwesenheit von Indol tritt Rotfärbung des Streifens ein.

Selter[135] wählt für die Reaktion folgende Nährflüssigkeit: 10-proz. Peptonlösung mit Zusatz von 0,5 Proz. Natriumphosphat und 0,1 Proz. Magnesiumsulfat.

Escallon & Sigre[44] fügen zum Nachweis von Indol zu 10 ccm Kultur 10 ccm einer frischen alkoholischen Furfurollösung (1 auf 50), dann tropfenweise reines HCl; enthält die Kultur Indol, so tritt eine orangegelbe Färbung ein; Erwärmung beschleunigt die Reaktion.

Buard[19] setzt zu 10 ccm der Kultur in Peptonwasser (nach 15- bis 20-stündigem Aufenthalt im Thermostaten) 5 bis 6 ccm absoluten

Alkohols, mischt und gibt 1 ccm alkoholischer Vanillinlösung (0,02-proz.) und 3 ccm reiner Salzsäure hinzu. Mit Indol erhält man eine Rosafärbung, die nach einigen Stunden in Magentarotfärbung oder Rotviolettfärbung übergeht; bei leichter Erwärmung geht die Reaktion schneller vor sich.

Nonotte & Demanche[102] setzten zu einer Kultur (Peptonwasser) 1 ccm einer Lösung von KNO_3 ($^1/_{10}$-proz.) und 8 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure. Die Reaktion ist dann besonders empfindlich (Indolverdünnung 1:4000000), wenn man den oberen Teil der Flüssigkeit bis zu Siedetemperatur erhitzt.

H. Methode zum Nachweis der Bildung von Säure und Alkali.

Eine Einteilung der Bakterien in Säure- und Alkalibildner läßt sich im strengen Sinne nicht vornehmen. Die Fähigkeit der Erzeugung der einen oder anderen Reaktion im Nährmedium ist vielfach abhängig von der Zusammensetzung des Nährbodens und von seiner Eigenreaktion. Sind gärungsfähige Substanzen im Nährboden vorhanden, so kann eine Säurebildung durch Bakterien eintreten, die beim Fehlen derartiger Stoffe ausbleibt. Derselbe Bacillus kann aus zwei verschiedenen Körpern seines Substrats Säure und Alkali bilden, und die Endreaktion hängt dann nur von dem verschiedenen Mengenverhältnis der gebildeten Stoffe ab oder, wie ohne weiteres verständlich, von dem ursprünglichen Reaktionsgrad des Nährmittels. Immerhin sind die Methoden des Nachweises der Reaktionsänderung von Wichtigkeit für biologische und diagnostische Untersuchungen. Der Nachweis geschieht mit Hilfe von Indikatoren, die dem Nährboden zugesetzt werden, nur qualitativ, oder durch nachträgliche Titration der gebildeten Säure oder Alkali auch quantitativ. Für die Titration von Säure oder Alkali in Nährlösungen ist das Phenolphthaleïn ungeeignet. Man benutzt Lackmuspapier oder Rosolsäure.

Buchner[21] hat zuerst durch Zusatz von Lackmuslösung zu Zuckerpeptonfleischextraktlösung Bakterien auf die Bildung von Säure oder Alkali hin untersucht. Bei dieser Methode mit flüssigem Nährboden stört jedoch die gleichzeitig reduzierende Wirkung der Bakterien, die durch den Peptongehalt des Nährbodens begünstigt wird, ein Uebelstand, dem schon Behring[4] dadurch zu begegnen suchte, daß er feste, mit Lackmus gefärbte Nährböden benutzte. Petruschky[114] verbesserte die Methode durch Anwendung seiner Lackmusmolke, deren Herstellung sich folgendermaßen gestaltet:

Frische Milch wird mit soviel verdünnter Salzsäure versetzt, daß das Kasein ausfällt. Filtration. Neutralisierung des Filtrats mit Natronlauge oder Sodalösung. 2 Stunden kochen im Dampftopf. Abermalige Filtration. Die Molke muß nach dem Kochen wasserhell sein und genau neutral. Zusatz von 5 ccm einer Lackmuslösung auf 100 Molke. Es entsteht so eine Flüssigkeit von neutralvioletter Farbe, in der säurebildende Arten eine Rotfärbung, alkalibildende eine Blaufärbung bewirken.

Frégonneau[48] ersetzt den Lackmus durch Methylorange.

Kaufmann[70] gelang der Nachweis der Säure- resp. der Alkalibildung durch Züchtung in Jequiritiinfus: 10 g Jequiritisamen werden

durch Zerstampfen im Mörser von den Schalen befreit, mit 100 ccm Wasser übergossen und 2 Stunden im Dampf sterilisiert. Danach Filtration. Die neutral reagierende Flüssigkeit wird in Reagenzgläser gefüllt, sterilisiert und ist direkt als Nährboden verwendbar. Sie kann mit gelatinierenden Zusätzen zu festen Nährböden verarbeitet werden, was sich jedoch nach Kaufmann wenig empfiehlt. Alkalibildner färben die schwach gelb gefärbte Flüssigkeit grün, während Säurebildner sie entfärben.

Im Beijerinckschen[8] Nährboden lösen säurebildende Arten die zugesetzten Karbonate: 20 g Hefe werden mit 100 ccm Leitungswasser gekocht, dazu 8 g Gelatine oder $^3/_4$ g Agar und 3 bis 10 g Glukose. Nach dem Kochen filtrieren und Zusatz einiger Tropfen einer Suspension von Schlemmkreide in Wasser. Ausgießen zu Platten. Die Platten sind gleichmäßig milchigweiß getrübt; diejenigen Bakterienarten, die Säure bilden, hellen jedoch die Gelatine durch Lösung des Karbonats auf. Gleichzeitig vorhandene alkalibildende Arten veranlassen Defekte an den Diffusionsfeldern der säurebildenden.

Eine Methode zum Säurenachweis, die auf der Ausfällbarkeit des Eiweiß durch Säure beruht, ist von Hanna[60] angegeben. Er verdünnte Ochsenserum mit der zehnfachen Menge destillierten Wassers, sterilisierte im Dampf und setzte der Nährlösung Zucker zu. Bei der Züchtung säurebildender Arten in dieser Nährlösung fällt das Eiweiß aus.

Berghaus[11] verwendete als Indikator die Harnsäure: 0,73 g Lithiumkarbonat und 1,68 g reine Harnsäure werden in 100 ccm Wasser gebracht, filtrieren oder absetzen lassen. Hiervon werden 15 ccm zu 75 ccm schwach alkalischen 2-proz. Nähragars (mit 1 Proz. Traubenzucker) gesetzt und noch 10 ccm Aqua dest. hinzugefügt. Säurebildner zeigen die typischen Harnsäurekonglomerate.

Quantitative Untersuchungen wurden von Sommaruga[142] angestellt; er titrierte in vorher genau auf ihren Alkaleszenzgrad geprüften Nährmedien nach erfolgtem Wachstum mit Hilfe von Normallösungen unter Verwendung von wäßriger Rosolsäure als Indikator. Die Titration wurde durch Uebertitrieren mit Säure und durch Zurücktitrieren mit Alkali ausgeführt, weil die Rotfärbung der Rosolsäure bei Eintritt der Alkaleszenz schärfer zu erkennen ist als die Entfärbung bei Säurezusatz.

I. Methoden zum Nachweis des Reduktionsvermögens der Bakterien.

Ebenso wie der Nachweis von Säure und Alkali, wird das Reduktionsvermögen der Bakterien durch ihr Verhalten gegenüber Farben geprüft. Man muß dabei Zusätze solcher Farben zum Nährmedium verwenden, die ungiftig sind. Nach Ehrlich[40] sollten es Farbstoffe sein, die an sich Oxydationsstufen sind und die Eigenschaft haben, durch Reduktion ein farbloses Leukoprodukt (Küpe) zu bilden, das durch den Einfluß oxydierender Mittel und auch schon durch die Berührung mit dem Luftsauerstoff wiederum die ursprüngliche Farbe erhält (Verküpung). Es ist aus letzterem Grund im allgemeinen zur Prüfung des Reduktionsvermögens eine Versuchsanordnung vorzuziehen, bei der der Luftzutritt kein ungehinderter ist, und es werden sich daher Kulturen auf festen Nährböden, even-

tuell mit Ueberschichtung der Oberfläche besser eignen als gewöhnliche Reagenzglasbouillonkulturen. Will man mit flüssigen Nährmedien arbeiten, so legt man nach SMITH[138] die Kulturen besser in Gärungskölbchen an, deren geschlossener Schenkel ganz von der Luft abgeschlossen ist.

Es ist bei Reduktionsversuchen auch darauf zu achten, daß den verschiedenen Nährmedien selbst eine reduzierende Eigenschaft zukommt. Dies hat SPINA[143] zuerst für die Gelatine gezeigt, die in sterilem Zustand bei Zusatz konzentrierter Lösung von Methylen- oder Indigblau, wenn auch sehr langsam, von unten nach oben sich entfärbt. Das gleiche gilt nach SMITH für Bouillon, besonders gegenüber Methylenblau, während Lackmus nur bei Anwesenheit von Traubenzucker oder Fleischzucker reduziert wird. Dieser Farbstoff erleidet nach FR. MÜLLER[98] eine Reduktion durch Agar.

Da die verküpenden Farbstoffe sich ferner besonders leicht bei der durch die Sterilisation der Nährmedien bedingten hohen Temperatur reduzieren, so setzt man erst den fertigen Nährböden einige Tropfen der konzentrierten wäßrigen Farblösung zu. Dies ist angängig, da konzentrierte Lösungen der betreffenden Farbstoffe stark bakterizide Eigenschaften haben und daher keimfrei sind. Auf die keimtötende Eigenschaft gewisser Farbstoffe ist bei der Bereitung gefärbter Nährböden bezüglich der Menge des zuzusetzenden Farbstoffs Rücksicht zu nehmen. Ferner sind die fertigen Nährböden vor Licht geschützt aufzubewahren, da nach MÜLLER das Sonnenlicht eine reduzierende Wirkung entfaltet.

Zur Demonstration des Reduktionsvermögens sind eine große Reihe von Farbstoffen in der bakteriologischen Technik verwandt worden.

PÖHL[115] fügte 0,05 Proz. Ferrichlorid und Ferricyankalium zur Nährlösung, in der unter Umständen die Reduktion des Ferricyankaliums zu Ferrocyankalium (Berlinerblaubildung) eintrat. Da jedoch dieser Prozeß nur in saurer Lösung vor sich geht, so ist diese Methode nicht für alle Bakterien brauchbar. SPINA verwandte zum Nachweis Methylenblau. Er färbte die Nährböden mit einigen Tropfen konzentrierter, sterilisierter Lösungen dieses Farbstoffes. FR. MÜLLER nimmt 10 ccm Methylenblaulösung 1:1000 pro Liter Agar. VON ROZSAHEGY[119] empfahl nach Prüfung einer großen Reihe von Anilinfarben außer Methylenblau noch Fuchsin. BUCHNER[21] und nach ihm CAHEN[26] benutzten als Zusatz Lackmusfarbstoffe. BEHRING[6] empfahl statt der Lackmusgelatine das Lackmusagar, da bei der höheren Temperatur die Reduktion besser vor sich geht. Er gab zu 1 l Agarnährboden einen Zusatz von 40 ccm einer nach BERTHELOT & FLEURIET von Erdalkalien befreiten, starken, konzentrierten Lackmustinktur. FR. MÜLLER verwendet 30 ccm einer wäßrigen konzentrierten Lackmuslösung pro Liter Agar.

Methylenblau ist für Reduktionsversuche geeigneter als Lackmus, weil es leicht reduziert wird, leicht wieder verküpbar ist und weil ferner seine Konstitution bekannt ist (MICHAELIS[94]).

Hingegen leistet der Lackmusfarbstoff gegenüber der Reduktion durch die meisten Bakterienarten mehr Widerstand (SMITH, FR. MÜLLER), wenn auch einzelne Arten Lackmus leicht reduzieren. Die Konstitution dieses Farbstoffes ist unbekannt.

Kitasato & Weyl[71] empfahlen indigschwefelsaures Natron. Es ist jedoch nach Wolff[163] ungeeignet, da es auch durch Oxydation ein farbloses Produkt bilden kann.

Noeggerath[101] schlug Zusatz eines Farbengemisches zum Nährboden vor, dessen Bestandteile den Spektralfarben möglichst entsprechen. Die Bakterien sollen unter Umständen aus dieser Mischung neue Farben bilden, die in den ursprünglichen Komponenten nicht enthalten waren.

v. Sommaruga[142] empfahl Rosolsäure, die er in einer Menge von 0,003 zu Bouillon, 0,0045 zu Gelatine und 0,0068 zu Agar auf je 10 ccm des Nährbodens zusetzte.

Nach Rotberger[118] wird Neutralrot von reduzierenden Bakterienarten entfärbt. Er versetzte verflüssigte Agarröhrchen mit zwei bis drei Tropfen einer sterilen konzentrierten Lösung von Neutralrot (Toluolenrot) und impfte die betreffenden Bakterien aus Bouillonkulturen ein. Typhus z. B. läßt die Farbe des Nährbodens unverändert. Durch Coli wird die Farbe zuerst in eine fluoreszierende verwandelt und dann aufgehellt.

A. Wolff, sowie Scheffler[128] haben die Methode von Rotberger noch dadurch verbessert, daß sie, statt der von diesem verwandten Schüttelkulturen, Stichkulturen anlegten und durch Zusatz von Traubenzucker zum Nährboden die Reaktion beschleunigten:

100 flüssiger Agar.
0,3 Traubenzucker.
1 ccm konzentrierte, wäßrige Neutralrotlösung.

Neisser & Wechsberg[100] gründen auf das Reduktionsvermögen der Bakterien und anderer Zellen eine Methode der Beobachtung der vitalen Energie (Bioskopie). Die Zellen (Bakterien), deren Energie geprüft werden soll, werden in etwa 3 Teilen Kochsalzlösung, die mit stark verdünnter Methylenblaulösung versetzt ist, in Reagenzgläser gebracht. Luftabschluß erfolgt durch Ueberschichten mit flüssigem Paraffin. Die Entfärbung des Methylenblaus erfolgt proportional dem Reduktionsvermögen, das seinerseits ein Maßstab für die allgemeine vitale Energie ist. Kontrollproben sind stets erforderlich, zumal auch das Reduktionsvermögen unter Umständen bei toten Zellen vorhanden sein kann.

W. Schultze[132] hat zum Nachweis von Reduktions- und Oxydationswirkungen der Bakterien folgende Methode empfohlen:

Eine alkalische Lösung von α-Naphthol (1 g α-Naphthol und 100 ccm Wasser) werden bis zum Kochen erhitzt, wobei das α-Naphthol schmilzt und teilweise in Lösung geht. Während des Kochens setzt man dann soviel konzentriertes NaOH tropfenweise zu, bis alles α-Naphthol gelöst ist und nach dem Erkalten noch weiter soviel NaOH, bis die über dem teilweise wieder ausgefällten α-Naphthol stehende Flüssigkeit nicht mehr merklich getrübt ist, sondern einen klaren, leicht bräunlichen Farbton erlangt hat. Mit der so hergestellten Lösung werden gleiche Teile einer 1-proz. wäßrigen von p-Nitrosodimethylanilin (Merck) gemischt, das Ganze filtriert, mit $^2/_3$ Volumen Agar versetzt und in Petrischalen ausgegossen. — Die Ausstriche auf der Oberfläche des gelb gefärbten Nährbödens nehmen bei Reduktion einen blau-grünen bis blauen Farbton an.

(Zum Nachweis der Oxydationswirkung wird die oben beschriebene Lösung mit gleichen Teilen einer 1-proz. wäßrigen Lösung von

Dimethyl-p-phenylendiamin gemischt, filtriert und, mit 3 Teilen Agar versetzt, zu Platten gegossen. — Bei Oxydation Bläuung der Ausstriche. — Dieser Agar eignet sich auch zur vitalen Färbung der Bakteriengranula.)

Den bisher besprochenen zur Reduktion verwandten organischen Farbstoffen steht das Natrium selenosum gegenüber, das, an sich ungefärbt, erst durch die Reduktion eine Farbe annimmt. Es wurde von Klett[73] eingeführt. Es wird in 2-proz. Lösung sterilisiert in geringen Mengen (eine Oese bis 10 Tropfen) dem sterilen Nährboden zugesetzt. Bei gleichzeitiger Sterilisierung mit dem Nährmedium würde eine Reduktion durch die organischen Substanzen des letzteren statthaben. Reduzierende Bakterien bewirken auf diesem Nährboden eine Reduktion des Salzes zu metallischem Selen, das durch seine ziegelrote Farbe hervortritt. In gleicher Weise wie Natrium selenosum ist auch Na tellurosum anwendbar. Durch diese Substanzen findet jedoch für manche Bakterienarten eine Wachstumshinderung statt.

Gosio[56] versetzte zum Nachweis lebender Bakterien die zu untersuchenden Flüssigkeiten mit kleinen Mengen Kalium tellurosum: Sind lebende Bakterien vorhanden, so wird das Salz reduziert und es treten schwarze Pünktchen oder Trübungen auf.

Speziell zur Erkennung der Reduktion von Nitraten zu Nitriten (durch den Vibrio Cholerae) bedient man sich der Nitrosoindolreaktion: Rotfärbung bei Zusatz von Schwefelsäure; oder der Griessschen Sulfanilmethode, die Pelz[110] für quantitative Bestimmungen kalorimetrisch verwertete:

Zusatz folgender Lösung: Mischen gleicher Teile:

I. 0,5 Sulfanilsäure in 150 g verdünnter Essigsäure.

II. 0,1 α-Naphthylamin mit 20,0 Wasser gekocht und mit 150 g verdünnter Essigsäure versetzt.

Sofortige intensive Rotfärbung bei Gegenwart von Nitriten.

Die Nitron-Methode von Pelz beruht auf folgender Ueberlegung: Nitron bildet mit Salpetersäure und salpetriger Säure unlösliche Salze. Indem man nun einmal das gebildete Nitron-Nitrit durch Wasserstoffsuperoxyd in Nitron-Nitrat überführt, ein andermal es durch Hydrazinsulfat zerstört und beide Male wiegt, kann man aus der Differenz das ursprünglich gebildete Nitrit berechnen.

K. Methoden des Nachweises von Enzymen.

Zum sicheren Nachweis einer enzymatischen Wirkung ist es auszuschließen, daß die betreffende Spaltung eine Funktion des lebenden Zellprotoplasmas ist. Es ist daher nötig, vor der Untersuchung auf von Bakterien gebildete Enzyme, die Keime selbst abzutöten oder die betreffenden Stoffe von ihnen zu trennen und in sicher keimfreien Lösungen zu benutzen. Bitter[13] bewirkte die Trennung durch Erwärmung der Kultur auf 60°, eine Temperatur, die das Leben der Bakterien, nicht aber ihre Enzyme vernichtet. Auch Lander, Brunton & Macfadyen[84] empfehlen diese Methode. Sie sterilisierten Gelatinekulturen bei der angegebenen Temperatur und ließen die enzymhaltigen, von lebenden Bakterien befreiten Kulturen auf die zu untersuchenden Substrate einwirken.

Fermi[45] schaltete die Funktion der lebenden Zellen bei seiner Versuchsanordnung außer durch die vorher erwähnten Methoden auf die Weise aus, daß er bei der Prüfung auf Enzyme Substrate verwandte, die mit Sublimat 1—2 Prom., Karbolsäure 3 Proz., Salicylsäure (gesättigte Lösung), oder Thymol versetzt waren. Nach Lander, Brunton & Macfadyen soll jedoch der Zusatz von Antisepticis mehr als die Erwärmung auf 60° auch die Enzyme selbst schädigen.

Die direkte Isolierung der Fermente wurde zuerst von Wortmann[162] versucht durch Extraktion eines Bakteriengemenges und Fällen mit Alkohol. Doch ist seine Versuchsanordnung nicht ganz einwandfrei.

Lander, Brunton und Macfadyen isolierten das peptische Ferment durch Fällung von Bouillonkulturen mit absolutem Alkohol. Aufnahme des Niederschlages mit Wasser; abermalige Alkoholbehandlung und Lösung im Wasser. Aehnlich isolierte Kalischer[69] ein Labferment und peptisches Ferment.

Cohn[31] isolierte ein labähnliches Ferment auf folgende Weise. Die das betreffende Enzym besitzenden Bakterien werden in sterilisierter Milch 10 Tage lang gezüchtet, dann wird das Ganze mit Wasser vermischt und durch Chamberlandkerzen filtriert. Durch Ausfällung mit Salz wird das Ferment gewonnen, das durch Dialyse von Salz noch befreit werden kann.

Der Nachweis der bakteriellen Enzyme erfolgt im wesentlichen nach den in der physiologischen Chemie üblichen Methoden. Zum Nachweis eines peptischen Enzyms benutzt man die Eigenschaft derartiger Körper, Eiweiß in lösliche Albumose und Pepton überzuführen. Nach Fermis Vorgang bringt man das Enzym mit 5—10-proz. Gelatine zusammen, die in Reagenzgläsern erstarrt ist. Man kann bei Verwendung gleicher Gelatinemenge und gleich weiter Reagenzgläser auch eine quantitative Bestimmung der Enzymmenge vornehmen durch einfaches Abmessen der Verflüssigungssäulen. Mit Hilfe von Trypsinlösungen von bestimmter Konzentration läßt sich vorher die Gelatine gewissermaßen eichen und die peptische Bakterienenzymwirkung mit der des Trypsin zahlenmäßig vergleichen.

Schouten[130] hat folgende Methode der Untersuchung von Kulturflüssigkeiten auf Enzym angegeben: Man nimmt mit Thymol gesättigtes Wasser und fügt 7,5 Proz. Gelatine hinzu, darauf so viel feinzerriebenen Zinnober, daß die Flüssigkeit intensiv rot wird. Diese Mischung wird zu je 5 ccm in Reagenzröhrchen gegeben, die Röhrchen in ein Wasserbad von 40 Grad gebracht, darauf 10 Sekunden in schräger Lage abgekühlt und senkrecht hingestellt. Die dickflüssige Gelatine haftet alsdann zum Teil in dünner Schicht an der Wandung, zum größten Teil sinkt sie nach unten. Die an der Wandung haftende Schicht stellt infolge ihrer geringen Dicke einen guten Indikator für die Beobachtung der Enzymreaktion dar, deren Resultat sehr viel schneller beobachtet wird, als bei der Fermischen Methode.

Hankin & Wesbrook[59] wiesen die Peptonbildung auf chemischem Weg durch die Biuretreaktion (Kupfersulfat und Kalilauge) nach.

Kalischer untersuchte die Abbauprodukte des Kaseïns, erzeugt durch peptonisierendes Bakterienferment nach den üblichen chemischen Methoden.

EIJKMAN[41] verwandte zum Nachweis des peptischen Enzyms kaseïnhaltige Nährböden, die er durch Mischen von 1 Teil sterilisierter Magermilch und 1 Teil Agar bereitete.

LAUBER[85] empfiehlt für die Prüfung auf peptisches Ferment die Heranziehung des Löfflerserum-Schrägagarröhrchens. DE WAELE & VANDERVELDE[154 u. 155] bestimmen quantitativ die Fermente durch Messen der unverändert gebliebenen Gelatine bzw. Kaseins in bestimmten Zeitintervallen. Die Antiproteolase wurde von DE WAELE durch Versetzen gleicher Mengen Trypsins mit vorher verschieden stark erwärmten (55—100°) Kulturen gemessen.

Zum Nachweis diastatischer Enzyme benutzt man stärkehaltige Nährsubstrate (Stärkekleister), in denen der gebildete Zucker auf chemischem Wege nachgewiesen wird. Ebenso kann man nach dem Vorgang von KABAZANY[68] den Zucker quantitativ durch Titrierung bestimmen. WENT[159] benutzte zur Demonstration der Diastase Stärkeagarplatten und wies die Zuckerbildung durch Uebergießen einer verdünnten Jodlösung nach. An den Stellen der Platte, an denen durch Umsetzung aus der Stärke Zucker gebildet worden war, blieb die Platte farblos, im übrigen färbte sie sich blau.

Der Nachweis von Labfermenten geschieht in der üblichen Weise mit Hilfe steriler Milch.

Der Nachweis der invertierenden Fermente kann in zuckerhaltigen Lösungen mittels des Polarisationsapparates erbracht werden oder nach FERMI & MONTESANO[46] durch die Traubenzuckerprobe mit Hilfe des NYLANDERschen oder RUBNER-PENZOLDTschen Reagenzes.

Das Harnferment (die Urase), das eine hydrolytische Spaltung gewisser Amidverbindungen des Harns bewirkt, wird durch den chemischen Nachweis der betreffenden Substanzen erkannt.

Die Spaltung der Fette ist noch nicht sicher als rein enzymatisch erwiesen.

L. Methoden der künstlichen Virulenzänderung.

Die Bestimmung der Virulenz geschieht an geeigneten Versuchstieren unter Dosierung des Virus in der oben geschilderten Weise. Man hat jedoch verschiedentlich auch versucht, eine genaue Virulenzbestimmung mit Umgehung des Tierversuchs zu ermöglichen. BEYER[12] hat eine Methode der Virulenzbestimmung auf die Tatsache begründet, daß sich um ein Stück metallischen Silbers, das man auf eine geimpfte Agarplatte legt, in gewissem Umkreis keine Kolonien entwickeln, weil Stoffwechselprodukte der Mikroben mit dem Silber keimtötend wirken. Je geringer die Virulenz, desto weiter von der Silberplatte entfernt beginnt das Wachstum. Hochvirulente Kulturen vermögen bis nahe an die Silberplatte heranzuwachsen. Die gleiche Methode wurde auch von SYNGAEWSKIJ[148] angewandt. MARX & WOITHE[93] glauben die Virulenz bei sporenlosen Bakterien aus dem Grad der Ausbildung der BABES-ERNSTschen Körperchen bestimmen zu können.

SCHOTTMÜLLER[129] glaubte in der Hämolyse ein Mittel zu besitzen, pathogene und apathogene Streptokokken unterscheiden zu können. W. KOCH[76] wollte das Verfahren auch für Staphylokokken heranziehen und empfahl hierfür besonders die Kaninchenblutagarplatte.

Gegen diese Methode der Virulenzbestimmung der Streptokokken sprechen sich u. a. Freymuth[48], Lüdke & Polano[91], Bondy[17], Sachs[124–126] aus; auch Fromme & Heynemann[51] warnen vor Ueberschätzung der Methode.

Fromme[50] benutzt zur Differenzierung virulenter und avirulenter Streptokokken eine 2-proz. Lecithinbouillon, der er Streptokokkenbouillonkulturen in bestimmter Menge zusetzt. Das Wachstum der virulenten Stämme soll mehr gehemmt werden als das der avirulenten. — Auch der Wert dieser Methode wird von vielen Autoren negiert, u. a. von Sachs (l. c.), Traugott[151], Koch[77].

Am geeignetsten erscheint noch das von J. Bürgers[24] für die Virulenzbestimmung von Streptokokken angegebene Verfahren: Mit einer 1,5-proz. Natrium-citricum-Lösung wird eine Emulsion der betreffenden Bakterien hergestellt, diese zu gleichen Teilen nach der Wrightschen Methode der Opsininbestimmung (siehe den betr. Abschnitt) mit normalem Menschenblut gemischt, 10 Minuten bei 37° gehalten, ausgestrichen und gefärbt. — Von 100 Leukocyten bestimmt man die Zahl derer, die nicht „gefressen“ haben: „Virulenzzahl“. Diese liegt bei avirulenten Streptokokken zwischen 0 und 30, bei virulenten zwischen 50 und 100.

Zur Konservierung der Virulenz züchtet Walker[153] in Bouillon, die mit dem homologen Antiserum versetzt ist. Shaw[136], Wechsberg[156] und Hamburger[58] verfahren ähnlich. Symmers[147] versetzt die mit Aqua dest. abgeschwemmte Agarkultur mit wenig Immunserum, läßt 24 Stunden bebrüten, hiervon wieder Agarkulturen anlegen, die wiederum in gleicher Weise behandelt werden.

Czarnecka[32] schlägt zur Konservierung der Lebensfähigkeit und Virulenz der Mikroben vor, das Rückenmark von geimpften und infolge der Infektion verendeten Tieren in einer Flasche mit trockenem Kali caustic. aufzubewahren. Heim[62] trocknet Blut, Eiter etc. an Seidenfäden an.

1. Methoden der Virulenzabschwächung.

Ausgehend von der Tatsache, daß die Virulenz pathogener Bakterien eine sehr variable ist, sind zahlreiche Methoden angegeben worden, um die für die Praxis der Immunisierung so überaus wichtigen, in ihrer Virulenz herabgesetzten Kulturen zu gewinnen. Fast alle diese Methoden arbeiten mit Hilfe von Mitteln, die bei längerer und intensiver Anwendung eine vollständige Abtötung aller Keime zur Folge haben. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß die Methoden, die die Abschwächung allmählich herbeiführen, eine dauerhaftere Virulenzverminderung bewirken als jene Methoden, die eine intensive und schnelle Abschwächung verursachen.

Auf das Wesen der Virulenz ist hier nicht weiter einzugehen; es seien nur die Methoden geschildert, die man zur Abschwächung von pathogenen Bakterienkulturen anwendet. (Näheres siehe Kapitel Immunisierungsmethoden.)

a) Durch Züchtung von Bakterien bei Temperaturen, die zwischen der optimalen und der keimtötenden liegen, erreicht man eine Abschwächung der Virulenz. Je weniger dabei die Temperatur sich über die optimale erhebt, desto länger dauert es, bis die Abschwächung erreicht ist. Aber diese ist dann, wie bereits erwähnt, haltbarer und kehrt in den folgenden Generationen nicht leicht wieder

auf die ursprüngliche Höhe zurück. TOUSSAINT[150] erreichte zuerst eine Virulenzabnahme des Milzbrandbacillus durch 10 Minuten langes Erhitzen des keimhaltigen Blutes auf 45⁰. CHAUVEAU[34] erhitzte Milzbrandbakterien 1 bis 3 Stunden auf 47⁰, um sie abzuschwächen. Auch die Sporen seiner avirulenten Bacillen waren weniger widerstandsfähig wie normale. PASTEUR, CHAMBERLAND & ROUX[107] erhielten eine dauerhaftere Abschwächung durch wochenlange Züchtung bei 42—43⁰. Auf die gleiche Weise haben auch KOCH, GAFFKY & LÖFFLER[78] Milzbrand mitigiert. Bei dieser Form der Abschwächung durch erhöhte Temperaturen beeinflussen schon Bruchteile eines Grades deutlich die Wirkung. Je höher die Temperatur, um so kürzere Zeit bedarf es ihrer Einwirkung. Die Erzielung einer völligen Avirulenz dauert bei Milzbrand bei 43⁰ 9 Tage, bei 42,6⁰ 24 Tage und bei 42⁰ 43 Tage. Bei der Temperatur von 42,6⁰ gezüchtet, ist der Milzbrand noch nach 6 Tagen für Schafe, nach 10 Tagen für Kaninchen, nach 12 Tagen noch für Meerschweinchen und nach 20 Tagen noch für Mäuse virulent. Vom 24. Tag ab wird er völlig avirulent. Bei Milzbrandsporen erreichte GEPPERT[54] durch 2 Minuten lange Einwirkung siedenden Wasserdampfes eine Virulenzverminderung.

b) G l e i c h z e i t i g d u r c h e r h ö h t e T e m p e r a t u r u n d d u r c h e r h ö h t e n D r u c k haben WOSSNESSENSKY[165] sowie CHAUVEAU[35], Bakterien abgeschwächt. D'ARSONVAL[2] wandte mittels flüssiger Kohlensäure einen Druck von 45 Atmosphären bei einer Temperatur von 40⁰ zur Mitigation des Milzbrandes an.

c) Unbeständiger als durch Temperaturen ist die Virulenzabnahme, die die Bakterien durch das T a g e s l i c h t und speziell durch die Sonnenstrahlen erfahren. Die Abschwächung durch diesen Faktor wurde zuerst von ARLOING[1] studiert. Sporenmaterial von Milzbrand verhält sich, wie KRUSE[82] gezeigt hat, dieser Methode gegenüber passiv.

d) PASTEUR[106] hat zuerst bei seinen Schutzimpfungen gegen Tollwut den abschwächenden Einfluß erprobt, den die A u s t r o c k n u n g d e s V i r u s zur Folge hat. Er brachte ein Stückchen des Rückenmarks oder der Medulla oblongata der an Hundswut verendeten Tiere 14 Tage lang in Gefäße, deren Luft durch Kalinitrat trocken gehalten wurde. Nach ROUX kann man Konservierung eines bestimmten Virulenzgrades des Rückenmarks dadurch erreichen, daß man die Stücke in 30-proz. Glyzerin einlegt. KRUSE & PANSINI[83] machen den berechtigten Einwand, daß bei den Versuchen PASTEURS die beim Trocknen erfolgte Keimverminderung die Virulenzabnahme möglicherweise vorgetäuscht habe. Eine sichere Abschwächung durch Austrocknung haben diese Autoren beim Pneumococcus erreicht.

e) Eine wichtige Rolle hat PASTEUR[106] dem S a u e r s t o f f für die Abschwächung zugeschrieben. Bei Kulturen, die er unter Luftabschluß hielt, blieb die Virulenz und Lebensfähigkeit der Keime viel länger erhalten als bei solchen, zu denen die Luft ungehinderten Zutritt hatte. BUCHNER sah bald eine Abschwächung der Kulturen eintreten, wenn er Milzbrand in Flüssigkeiten züchtete, die in einem Schüttelapparat stets mit Luft durchmischt wurden. PASTEUR aber hat bei seinen Kulturen nicht berücksichtigt, daß neben der Luft auch die Stoffwechselprodukte der Bakterien in älteren Kulturen an und für sich eine Abschwächung bewirken, und BUCHNER hat nicht

in Betracht gezogen, daß eine länger dauernde Erschütterung allein schon eine Abschwächung der Bakterien bedingt.

Bei Luftabfluß kommt es nur zu einer Spaltung des Nährbodens, bei gleichzeitigem Sauerstoffzutritt aber auch noch zu einer Oxydation, und auf die dadurch bedingte schnellere Erschöpfung des Nährbodens ist es mit zurückzuführen, daß Kulturen bei Luftzutritt früher ihre Virulenz verlieren.

f) Neben der Erschöpfung des Nährbodens kommt der Einfluß der von Bakterien gebildeten Stoffwechselprodukte in Betracht. Es genügt also in vielen Fällen, eine Kultur nur in größeren Zeitintervallen auf künstliche Nährböden überzuimpfen und vor allen Dingen, sie nicht durch den Tierkörper zu schicken, um ihren Virulenzgrad herabzumindern.

g) Noch vollkommener erreicht man diesen Zweck durch die Züchtung, wenn man Nährböden mit Zusätzen benutzt, die erfahrungsgemäß die Virulenz herabmindern. Es braucht dabei keineswegs gleichzeitig mit der Virulenzabnahme eine Verminderung der Wachstumsenergie verbunden zu sein. Häufig ist im Gegenteil ein üppigeres Wachstum mit einer Abnahme der Virulenz verknüpft, z. B. verliert der Tuberkelbacillus durch Züchtung auf glyzerinhaltigen Nährböden, auf denen er sehr gut wächst, leicht seine Infektiosität.

Nach Levy[88] werden Tuberkelbacillen bei einer Temperatur von 37^0 in einer 80-proz. Glyzerinlösung oder in konzentrierter Zuckerlösung nach 24 Stunden merklich abgeschwächt, in Glyzerin nach 48 Stunden, in einer 25-proz. Zuckerlösung nach 4—5 Tagen unschädlich gemacht.

Noch sicherer kommt man zum Ziel, wenn man zu den Nährböden Zusätze von antiseptischen Stoffen macht in Mengenverhältnissen, die das Wachstum nicht aufheben.

Chamberland & Roux[33] gaben zu diesem Zwecke zu neutralisierter Kalbsbouillon, die mit Milzbrandbacillen geimpft war, geringe Mengen von Karbolsäure, Kaliumbichromat oder Schwefelsäure. Bei Zusatz von Karbolsäure 1:600 waren die Bakterien nach 12 Tagen nur für Meerschweinchen und Kaninchen infektiös, nach 29 Tagen vollständig avirulent. 1:8000 hemmte die Sporenbildung, die erst bei 1:1200 wieder eintrat. Kaliumbichromat schwächte den Milzbrand in einer Konzentration von 0,05 Proz. Durch Kombination dieser Methode mit der Pasteurschen Erhitzungsmethode gelang den beiden genannten Autoren die weitere Abschwächung von Milzbrandbacillen, die vorher bei 42—43^0 gezüchtet waren, bei weit stärkerer Verdünnung der Antiseptica. Die Virulenzvernichtung von Milzbrandsporenmaterial erreichten Chamberland & Roux durch 2-proz. Schwefelsäure, Geppert durch 0,1—0,2-proz. Chlorlösung. Jodtrichlorid wurde von Behring & Kitasato[7] benutzt, um den Diphtheriebacillus abzuschwächen.

Kolle & Strong[81] erhielten eine Abschwächung der Virulenz von Pestbacillen durch Züchtung bei 41—43^0 in Bouillon, der Alkohol zugesetzt ist.

h) Aber selbst bei Verwendung von Nährböden, die in ihrer Zusammensetzung den Substraten am meisten entsprechen, auf denen pathogene Bakterien ihr natürliches Fortkommen finden, tritt selbst bei häufiger Ueberimpfung, durch die eine Erschöpfung des Nähr-

bodens oder die Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte ausgeschlossen ist, doch mit der Zeit eine Virulenzabnahme ein. Es ist das am einfachsten durch eine allmähliche Anpassung der ursprünglich parasitisch veranlagten Bakterien an die saprophytische Lebensweise zu erklären. So genügt z. B. für den Diphtheriebacillus oder für Rotz eine mehrere Generationen dauernde künstliche Züchtung ohne Tierpassage auch auf den günstigsten Nährböden und bei häufiger Ueberimpfung, um die Kulturen ihrer krankheitserregenden Fähigkeit zu berauben.

k) Auch die Tierpassage selbst ist unter Umständen ein Mittel, um die Virulenz zu vermindern, falls man Tiere nimmt, in denen die Bakterien keine günstigen Lebensbedingungen finden.

Um den Schweinerotlaufbacillus abzuschwächen, wandte PASTEUR[108] die Passage durch Kaninchen an. KITT[72], sowie SMIRNOW[141] konnten allerdings die Resultate PASTEURS nicht bestätigen; andere Beispiele für Abschwächung durch Tierpassage sind die Abschwächung des Lyssavirus bei der Passage durch Affen (PASTEUR), des Milzbrandes bei der Passage durch den Hammel (CHAUVEAU[36]), des Tuberkelbacillus im Peritoneum des Huhns (GRAMATSCHIKOFF[57]).

2. Methoden der Virulenzsteigerung.

Nach der Aufzählung der Methoden der Abschwächung ergeben sich die Methoden für die Steigerung der Virulenz zum Teil von selbst.

a) Wie die Züchtung auf ungünstigen Nährböden die Virulenz herabsetzt, so wird die Fortpflanzung auf Nährböden, die in ihrer Zusammensetzung den tierischen Säften nahe stehen, die Virulenz wenigstens für gewisse Zeit unter Umständen steigern; so ist ein Zusatz von Blut zum Nährboden imstande, die Virulenz vieler Bakterienarten zu erhöhen, wie das z. B. CHAUVEAU für den Milzbrand nachgewiesen hat. Nach BLACHSTEIN[11] wird die Virulenz durch Gegenwart von Kaliumnitrat, Natriumphosphat und anorganischer Eisensalze im Nährboden erhöht.

b) Sicherer als durch Züchtung auf geeigneten Nährböden erreicht man eine Virulenzerhöhung durch Tierpassage. Man nimmt zweckmäßig bei der ersten Impfung eine große Menge der Kultur und benutzt junge Tiere. Das bakterienhaltige Material der eingegangenen Tiere überträgt man, falls die Keime sich gut entwickelt haben, direkt von Tier zu Tier, bis ein gewünschter Grad der Virulenz erreicht ist. Durch Passage von Tier zu Tier gelang es auf diese Weise CZAPLEWSKI[37], Tauben für Milzbrand, für den diese Tiere sonst unempfindlich sind, virulent zu machen. Für Cholera und Typhus erreicht man leicht eine hohe Virulenz dadurch, daß man den Bauchhöhleninhalt intraperitoneal geimpfter und eingegangener Meerschweinchen auf andere Tiere überimpft, bei der Pest nach KOLLE & MARTINI[80] durch Uebertragung des Lungensaftes an Pest eingegangener Tiere auf andere. UHLENHUTH & MULZER[91] erzielten eine Virulenzsteigerung des syphilitischen Virus durch fortgesetzte Tierpassage beim Kaninchen (für das Kaninchen).

Da man jedoch auf diese Weise keinen bestimmten Anhaltspunkt über die Menge des einverleibten Virus hat, so ist es, da wo es angeht, zweckmäßiger, aus den einzelnen eingegangenen Tieren Reinkulturen anzulegen und von diesen weiter zu impfen.

Die durch Tierpassage zu erreichende Virulenzsteigerung ist keine unbegrenzte. Kulturen mit der höchst erreichbaren Virulenz bezeichnet Pasteur als „virus fixe".

Will man die Passage mit Hilfe weniger empfänglicher Tiere vornehmen, so muß man die Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere durch äußere Einflüsse zu schwächen suchen.

c) Die Virulenz bei der Tierpassage kann weiter gesteigert werden durch gleichzeitige Mitverimpfung anderer, auch unter Umständen gar nicht krankheiterregender Bakterienarten, ja selbst durch gleichzeitige Einverleibung abgetöteter Keime oder steriler Stoffwechselprodukte von Bakterien.

Die Virulenz des Pneumococcus kann man z. B. durch gleichzeitige Verimpfung von Milzbrand steigern. In gleicher Weise wirken Streptokokken nach Roux & Yersin[120] auf die Virulenz des Diphtheriebacillus. Durch ganz unschuldige Saprophyten konnte Novy[103] die Infektiosität für Tetanus und malignes Oedem erhöhen. Durch gleichzeitige Injektion abgetöteter Colikulturen oder sterilisierter Faulflüssigkeiten läßt sich die Empfänglichkeit für Typhus steigern und anderes mehr. (Ueber die entsprechende Wirkung der Aggressine Bails siehe die betreffenden Kapitel.)

Literatur zum VI. Kapitel.

1. Arloing, Compt. rend., T. 101, 1885.
2. d'Arsonval, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, **1891**.
3. Baumann, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 25.
4. Behring, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 5 u. 7, **1889**.
5. — ebd., Bd. 6, **1889**.
6. — ebd., Bd. 7, **1889**.
7. Behring & Kitasato, Deutsche med. Wochenschr., **1890**.
8. Beijerinck, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, **1891**.
9. — ebd., Bd. 14, **1893**.
10. — ebd., II. Abt., Bd. 6, **1900**.
11. Berghaus, Hyg. Rundsch., Bd. 16, **1906**.
12. Beyer, Allgem. med. Centralztg., **1898**.
13. Bitter, Arch. f. Hyg., Bd. 5, **1886**.
14. Blachstein, Berl. klin. Wochenschr., **1894**.
15. Bleisch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14, **1893**.
16. Boehme, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, Heft 1, **1906**.
17. Bondy, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 29, Heft 6.
18. Botkin, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11, **1892**.
19. Buard, G., C. r. soc. biol., T. 65, 158, **1908**.
20. Buchner, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 4, 1888.
21. — Arch. f. Hyg., Bd. 3, **1885**.
22. Buchner, Longard & Riedlin, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, **1887**.
23. Bujwid, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 2, **1887**.
24. Bürgers, Centralbl. f. Gynäkol., Bd. 18, **1910**.
25. Burri & Düggeli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, Heft 2, **1909**.
26. Cahen, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 2, **1887**.
27. Carapelle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, Heft 5, **1908**.
28. Carnot, P. & Garnier, M., C. r. de la soc. de biol., p. 748 u. 860, **1909**.
29. Cesa-Bianchi, Il lavore, **1911**, Nr. 10.
30. Cohn, Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, **1876**.
31. — Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, **1892**.
32. Csarnecka, L., ebd., Bd. 38, Heft 2, **1905**.
33. Chamberland & Roux, Compt. rend. de l'acad., T. 96, **1883**.
34. Chauveau, ebd., T. 96, **1883**.
35. — ebd., T. 98.
36. Chauveau, Compt. rend. de l'acad., T. 108.

36a. Conradi & Kurpjuweit, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 37.

37. Czaplewski, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, **1892**.

38. Dunbar, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, **1892**.
39. Dunham, ebd., Bd. 2, **1887**.
40. Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin 1885.
41. Eijkman, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, **1901**.
42. Emmerich, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 38.
43. Engelmann, Botanische Zeitung, **1881**, **1882**, **1888**.
44. Escallon, J. & Sigre, A., C. r. soc. biol., T. 65, 507, **1908**.
45. Fermi, Arch. f. Hyg., Bd. 10, **1890**.
46. Fermi & Montesano, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 1, **1895**.
47. Frégonneau, Karl, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, Nr. 2, **1909**.
48. Freymuth, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 61, Heft 3, **1907**.
49. Fromme, Inaug.-Diss., Marburg **1891**.
50. — Zeitschr. f. Gynäkol., **1909**, Nr. 35.
51. Fromme & Heynemann, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 19.
52. Fulton, S., John & Wm. Royal Stokes, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Heft 1, **1907**.
53. Gabritschewski, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35, **1900**.
54. Geppert, Berl. klin. Wochenschr., **1890**.
55. Gorini, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, **1893**.
56. Gosio, B., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 51, Heft 1, **1905**.
57. Gramatschikoff, Centralbl. f. allg. Pathol., Bd. 2, **1891**.
58. Hamrurger, Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 4.
59. Hankin & Wesbrook, Annal. de l'inst. Past., T. 6, **1892**.
60. Hanna, Journ. pathol. and bakteriol., Vol. 5.
61. Hehewerth, Arch. f. Hyg., Bd. 39, **1901**.
62. Heim, L., Zeitschr. f. Hyg., u. Inf., Bd. 50, Heft 1, **1905**.
63. Hesse, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, **1893**.
64. Higgins, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1901** u. Bd. 37, Heft 2, **1904**.
65. Hilgermann, Klin. Jahrb., Bd. 19.
66. Jacobitz, ebd., I. Abt., Bd. 30, **1901**.
67. Jacobsen, ebd., Bd. 57, Heft 1, **1911**.
68. Kabazany, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, **1893**.
69. Kalischer, Arch. f. Hyg., Bd. 39, **1900**.
70. Kaufmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 10, **1891**.
71. Kitasato & Weyl, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 8, **1890**.
72. Kitt, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, **1887**.
73. Klett, ebd., Bd. 27, **1900**.
74. Koch, A., ebd., Bd. 13, **1893**.
75. Koch, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1.
76. Koch, W., 37. Versamml. d. Deutschen Gesellsch. f. Chir., **1908**.
77. Koch-Greifswald, 82. Versamml. Deutsch. Naturf. u. Aerzte, **1910**.
78. Koch, Gaffky, Löffler, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1884**.
79. Kokubo, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Heft 1, **1905**.
80. Kolle & Martini, Deutsche med. Wochenschr., **1902**.
81. Kolle & Strong, ebd., **1906**, Nr. 11.
82. Kruse, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 19, **1895**.
83. Kruse & Pansini, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11, **1892**.
84. Lander, Brunton & Macfadyen, Proc. of the roy. soc. London, Bd. 46.
85. Lauber, Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, Heft 5/6, **1910**.
86. Laurent, Edmund, Das Virulenzproblem d. path. Bakt. Jena, G. Fischer, **1910**.
87. Lehmann, Arch. f. Hygiene, Bd. 46, **1903**.
88. Levy, Intern. TB.-Kongr., Paris **1905**.
89. Liachowetzky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 57, Heft 2, **1911**.
90. Liebreich, Berl. klin. Wochenschr., **1893**.
91. Lüdke & Polano, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 1.
92. Marshall, W. E., Journ. of Hyg., Vol. 7.
93. Marx & Woithe, Arb. a. d. chir. Klinik Berlin, Bd. 15, **1901**.
94. Michaelis, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, **1901**.
95. Morelli, ebd., Bd. 50, Heft 3, **1909**.
96. Morris, Arch. f. Hyg., Bd. 30, **1897**.
97. Müller, Max, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, **1895**.
98. Müller, Fr., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, Nr. 2/3, 25, **1899**.
99. Mulzer, Berl. med. Gesellsch., 8. Dez. **1909**.
100. Neisser, M. & Wechsberg, Münch. med. Wochenschr., **1900**.
101. Noeggerath, Fortschr. d. Med., Bd. 6, 1888.
102. Nonotte, M. & Demanche, R., C. r. soc. biol., T. 64, 494, **1908**; vgl. Bull. Inst. Pasteur, T. 6, 578, **1908**.

103. Novy, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, **1894.**
104. Pasteur, Etudes sur la bière, **1876.**
105. Pasteur, Compt. rend. de l'acad., T. 90, **1880.**
106. — ebd., T. 91, **1880.**
107. Pasteur, Chamberland, Roux, ebd., T. 92, **1881.**
108. Pasteur, ebd., T. 97, **1883.**
109. Peckham, Journ. of exper. med., Vol. 2, **1897.**
110. Pelz, E., Centralbl. f. Bakt., Bd. 57, Heft 1, **1911.**
111. Perty, Zur Kenntnis klinischer Lebensformen, **1852.**
112. Petri, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 5, **1889.**
113. Petri & Maassen, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8
114. Petruschky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 6, **1899.**
115. Pöhl, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., **1886.**
116. Poppe, Kurt, Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, Heft 6, **1910.**
117. Proskauer & Voges, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28, **1898.**
118. Rotberger, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, **1898.**
119. v. Rozsahegi, ebd., Bd. 2, **1887.**
120. Roux & Yersin, Ann. Past., **1888.**
121. Rubner, Arch. f. Hyg., Bd. 16, **1892**; Bd. 19, **1893.**
122. — ebd., Bd. 49, **1904.**
123. Rywosch, B. & M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Heft 4, **1907.**
124. Sachs, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 31, Heft 6.
125. Sachs, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 63, Heft 3, **1909.**
126. — Centralbl. f. Gynäkol., **1910**, Nr. 18.
127. Salkowski, Virch. Arch., Bd. 10.
128. Scheffler, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, **1900.**
129. Schottmüller, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 20.
130. Schouten, S. L., Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 18, Nr. 1—3, **1907.**
131. Schultze, W., Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 24.
132. Schultze, H. W., Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, Heft 5/6, **1910**
133. Seelig, Virch. Arch., Bd. 146, **1896.**
134. Seiffert, G., Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 46.
135. Selter, Centralbl. f. Bakt.. Bd. 51, Heft 5, **1909.**
136. Shaw, Brit. med. Journ., **1903** Mai.
137. Slupski, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, **1901.**
138. Smith, ebd., Bd. 19, **1896.**
139. Smith, ebd., Bd. 7, **1890.**
140. Smith, Th., Journ. of exper. med., Bd. 2, **1897.**
141. Smirnow, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 4, **1889.**
142. Sommaruga, ebd., Bd. 12, **1892.**
143. Spina, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, **1887.**
144. Steensma, ebd., Bd. 41, Heft 2, **1906.**
145. Stiegel, ebd., Bd. 45, Heft 4, **1908.**
146. Süpfle, ebd., Bd. 53, Heft 4, **1910.**
147. Symmers, ebd., Bd. 37, Heft 1, **1904.**
148. Syngaewskji, Russ. Arch. f. Pathol., Bd. 8; ref. Baumgartens Jahresber., **1899.**
149. Telle & Huber, E., Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, Heft 1.
150. Toussaint, Compt. rend. de l'acad., T. 91, **1880.**
151. Traugott, Wiss. Vereinig. am städt. Krankenh. zu Frankfurt, 20. April **1910.**
152. Uhlenhuth, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, **1909.**
153. Walker, Brit. med. Journ. Rit., **1902.**
154. de Waele & Vandervelde, Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, Heft 4, **1905.**
155. de Waele, Henri, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, Heft 1, **1909.**
156. Wechsberg, Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 5.
157. Weidanz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 46, Heft 6, **1908.**
158. Weissenberg, H., ebd., II. Abt., Bd. 8, Nr. 12, **1902.**
159. Went, Sitz.-Ber. d. Königl. Akad. d. Wissensch. zu Amsterdam, Februar **1910.**
160. Wieck, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 40.
161. Winterberg, Zeitschr. f. Hyg., Nr. 29, **1898.**
162. Wortmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 6, **1881.**
163. Wolff, A., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, **1900.**
164. Wolff-Eisner, ebd., Bd. 49, Heft 5, **1909.**
165. Wossnessensky, Compt. rend. de l'acad., Bd. 98, **1884.**

VII. Kapitel.

Hilfsapparate zu bakteriologischen Untersuchungen.

1. Bakterienfilter.

Zur Untersuchung der in flüssigen Bakterienkulturen gebildeten Stoffwechselprodukte und zur Untersuchung der Bakterienleiber selbst ist es nötig, korpuskuläre Elemente und gelöste Bestandteile voneinander zu trennen. Dies geschieht mit Hilfe von keimdichten Bakterienfiltern, deren Poren so klein sind, daß sie Mikroorganismen den Durchtritt verwehren. Man erhält dann auf dem Filter zurückbleibend die Bakterienmasse und im sterilen Filtrat die Stoffwechselprodukte. Von letzteren werden allerdings, und das ist der Nachteil der Filtration, gewisse Mengen im Filter zurückgehalten. Namentlich gilt dies nach Sirotinin[14] für die ersten durch das Filter gehenden Flüssigkeitsmengen. Arloing[1] fand, daß auch bei Ueberdruck von 3 Atmosphären ein Chamberlandsches Filter im neuen Zustand bedeutend größere Mengen der gelösten Substanzen zurückhält, als nach längerer Benutzung. Quantitative Bestimmung der adsorbierten Eiweißmengen hat W. Rosenthal[13a] ausgeführt.

Die Bakterienfilter bestehen aus zwei Hauptteilen; erstens dem eigentlichen Filterapparat und zweitens einem Rezipienten für die filtrierte Flüssigkeit. Die Filtration geschieht stets unter Druckdifferenzen, indem entweder die Flüssigkeit unter erhöhtem Druck durch das Filter durchgepreßt wird oder in dem Gefäß, in das die filtrierte Flüssigkeit hineinfließt, eine Luftverdünnung erzeugt wird.

Das erste Bakterienfilter aus gebranntem Ton wurde von Tiegel (1871) angegeben. Pasteur & Joubert[11] verwandten Gipsfilter, ebenso Miquel & Bennoist. Später benutzten Pasteur & Chamberland[4] Filter aus Biskuitporzellan. Nordmeyer[10] empfohl die von Berkefeld fabrizierten Filter aus Infusorienerde. Sie haben gegenüber den Porzellanfiltern den Vorzug, daß sie eine schnellere Filtration ermöglichen. Die Oberfläche läßt sich sehr leicht mittels eines Luffawischers von angesetzten Schlickschichten reinigen, was bei dem härteren Porzellan nur schwer möglich ist. Die Berkefeldschen Filter sind dagegen leicht zerbrechlich und werden nach Dachniewsky[5] schneller von den Keimen durchwachsen als die Porzellanfilter. Sehr gebräuchlich besonders für die Filtration größerer Flüssigkeitsmengen sind Filter aus gebranntem Koalin von Pukall.

Das Filtermaterial ist im allgemeinen keineswegs homogen, sondern, wie sich aus der Untersuchung von Dünnschliffen aus Filtermaterial durch E. v. Esmarch[5a], W. Rosenthal[13a], P. Schmidt[13b] ergibt, namentlich bei den Berkefeldfiltern von sehr ungleicher Beschaffenheit.

Ueberhaupt gibt es nach W. Rosenthal keine ganz gleichartigen Filter. Für die Brauchbarkeit kommt nach diesem Autor nicht nur die „mittlere Porengröße, entsprechend dem Porenvolumen, sondern auch die Grenzwerte und die relative Verteilung der verschiedenen Porengrößen in Betracht“.

Die „wirksame Porengröße“ (W. Rosenthal[13a]) ist der engste Durchmesser, der sich in jedem der außerordentlich vielen vorhandenen Porengänge mindestens an einer Stelle findet. Sie beträgt nach ihm für bakteriendichte Filter $^1/_2$—2 μ, nach P. Schmidt 0,2—0,8 μ.

Weiteres über die Theorie der Filterwirkung siehe die Arbeiten von W. Rosenthal (l. c.), P. Schmidt (l. c.), Bechold[1a], Hofstädter[8a], Szigmondi u. a. (vgl. die Abschnitte über invisible Virusarten).

Nach der Filtration sind die Filter sorgfältig auszuwaschen, bis namentlich bei Filtration von eiweißhaltigen Lösungen alles Eiweiß aus den Filterporen möglichst verdrängt ist. Zur Sterilisation werden sie alsdann in kaltem Wasser angesetzt und entsprechend lang darin gekocht.

Zur Regeneration wiederholt gebrauchter Filter empfiehlt sich vorsichtiges Ausglühen (in einem Verbrennungsofen). Dabei können aber leicht Sprünge entstehen (Prüfung durch Durchpressen von Druckluft unter Wasser), die die Filter unbrauchbar machen. Aber auch abgesehen davon, lassen sich nach Rosenthal die Filter nicht wieder zuverlässig so herstellen, wie sie vor dem Gebrauch waren; es ist also für vergleichende Untersuchungen auch wiederholte Benutzung ein und desselben Filters nur bedingt zulässig.

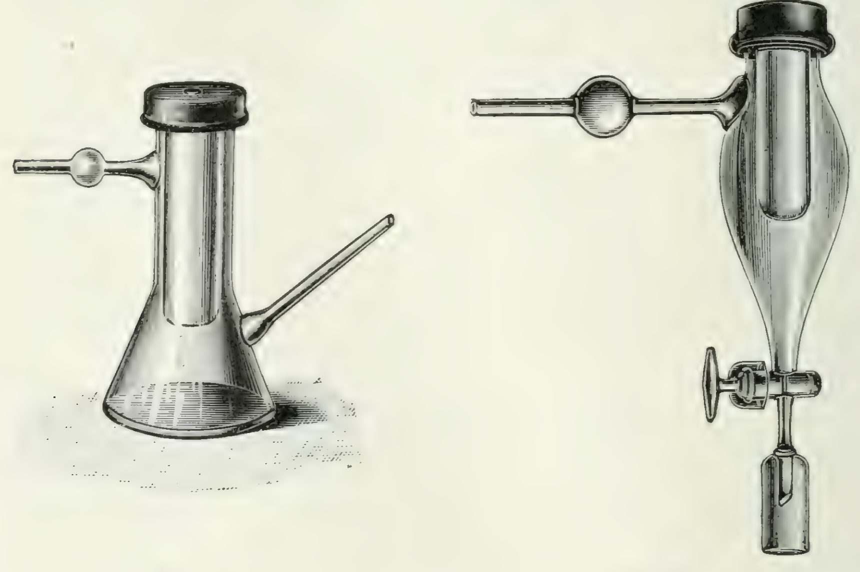


Fig. 135. Fig. 136.

Für die Montierung der Filter bestehen verschiedene Methoden, wobei man natürlich Filter aus dem verschiedensten Material benutzen kann. Der Filtrationsapparat von Miquel besteht aus einem Ballon, dessen Hals im unteren Drittel verengt ist. In den über der Verengerung befindlichen Teil des Halses wird die Filtermasse (Gips) eingebracht. Unterhalb der Verengerung befindet sich ein Ansatz, der mit der Luftpumpe in Verbindung gesetzt werden kann. Die mittels eines Trichters auf das Gipsfilter gebrachte Flüssigkeit wird

durch das angefeuchtete Filter hindurch in den Kolben gesaugt. Zur Filtration leicht zersetzlicher Flüssigkeiten hat Miquel eine Eiskühlvorrichtung angegeben.

Bei der gebräuchlichen Anordnung des Chamberlandschen Filterapparates wird mittels einer Luftpumpe die in dem Reservoir befindliche Flüssigkeit von außen durch die Wände der Porzellankerze hindurchgepreßt.

Das Reichelsche Filter (Fig. 135) besteht aus einer Porzellanfilterkerze, die in ein mit zwei Tuben versehenes Gefäß hineinragt und mittels eines Kragens auf dem Flaschenrand ruht. Die Abdichtung erfolgt durch eine Gummikappe, die ein zentrales Loch besitzt, durch das die Kerze beschickt wird. Zum Gebrauch wird der eine Tubus mittels Quetschhahn und Gummischlauch luftdicht geschlossen, der andere mit der Wasserstrahlpumpe in Verbindung gesetzt. Aehnliche Konstruktion besitzt das Filter nach Maassen, dessen Flasche nur einen Tubus zur Luftpumpe besitzt. Am unteren Ende der Flasche befindet sich ein durch Hahn verschließbares Ablaufrohr, das eine sterile Abfüllung der filtrierten Flüssigkeit gestattet (Fig. 136).

Bei dem Filter von Kitasato wird die Kerze, die aus Porzellanmasse besteht, mittels Gummischlauchs in eine Glasbirne eingesetzt und der ganze Apparat auf eine mit Absaugvorrichtung versehene Flasche montiert.

Zur Filtration kleiner Mengen von Flüssigkeit benutzt man die sogenannten Liliputfilterkerzen aus Infusorienerde. Die Kerzen sind auf ein Metallrohr aufgekittet und werden luftdicht in einen oben offenen und unten mit einer für das Ansatzstück passenden Oeffnung versehenen Glaszylinder eingeschraubt (Fig. 137 a, b). Da die gewöhnliche Kittung bei der Sterilisierung mit strömendem Dampf leicht Sprünge erleidet so hat neuerdings v. Wunschheim eine neue Type mit „Inneneinkettung" und Verschluß der Kittlinie mit Gummiplatten angegeben. Das Filter wird mittels Gummipfropfen auf eine Saugflasche aufgesetzt und die in den Zylinder gegossene Flüssigkeit von außen in die Flasche hineingesogen. Zum Sammeln kleiner Mengen von Filtrat setzt man in die Saugflasche ein Reagenzglas ein, in das das Filtrat aus dem Filter abfließt. Eine ähnliche Zusammensetzung besitzt der Filtrierapparat, bei dem eine Chamberlandkerze mittels Gummistopfens in einem Glaszylinder eingesetzt ist. Durch die Bohrung geht das Mundstück der Kerze und mündet mittels eines Schlauches in die Saugflasche (Fig. 137d).

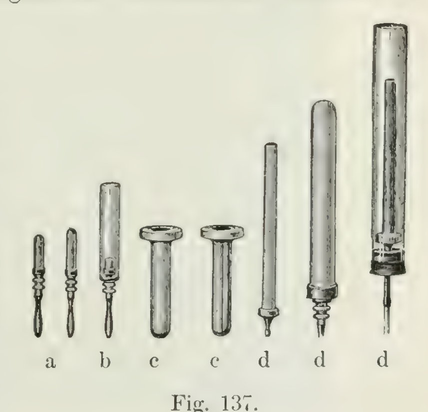


Fig. 137.

Für kleine Mengen sind auch das Filter von Silberschmidt (Fig. 137c), das in seiner Konstruktion dem von Maassen entspricht, aber sowohl bezüglich der Kerze als auch bezüglich der Flasche von erheblich kleinerem Ausmaß ist.

Um Filtermaterial von gleichmäßigerer Beschaffenheit, als es die gewöhnlichen Kerzen liefern, zu erhalten, hat W. Rosenthal[13] aus dem gewöhnlichen Filtermaterial Scheiben anfertigen lassen, die in einer „Filterbüchse" aus Metall eingelegt werden, durch welche das zu filtrierende Material hindurchgesaugt wird.

Der Apparat (Fig. 138a) besteht aus einer Luftpumpe (*P*), die über einer Windbüchse (*Wb*) und ein Manometer (*M*) mit der stählernen Filterbüchse (*Fb*) verbunden ist.

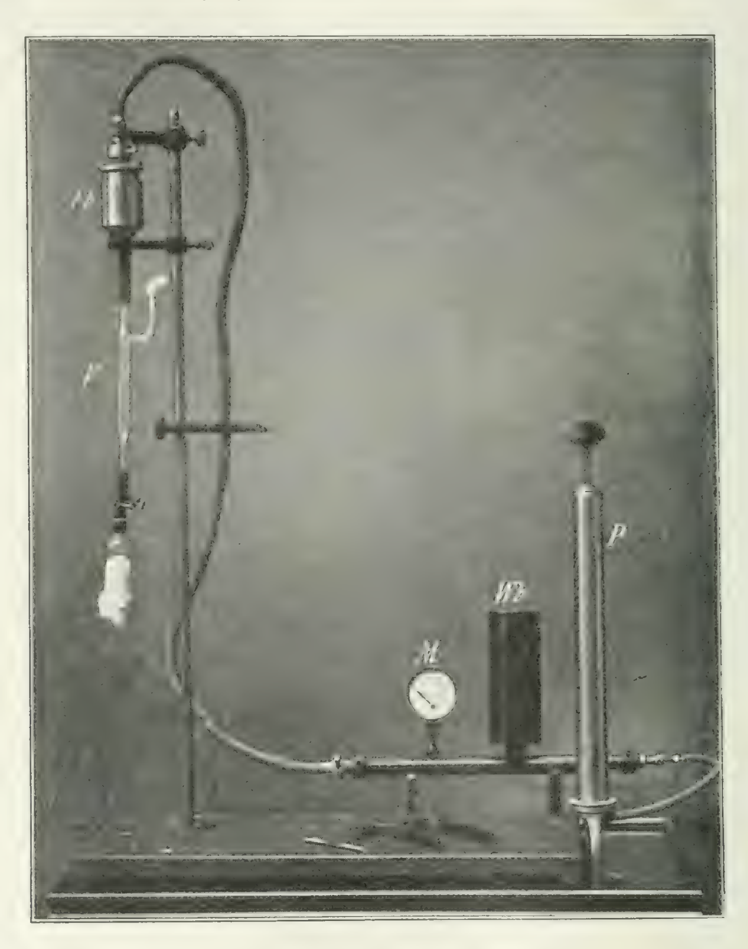


Fig. 138a.

Diese Filterbüchse (Fig. 138b) trägt im Boden die Siebplatte (*S*), auf welche die eigentliche Filterplatte (*Fp*) zu ruhen kommt. Mittels eines Gummirings (*Gr*) erfolgt die völlige Abdichtung. Mit der Filterbüchse ist eine gläserne Vorlage (Fig. 138a, *V*) verbunden, die mit einer Abfüllvorrichtung versehen ist.

Bei dem Pukallschen Tonfilter (Fig. 139) wird die Flüssigkeit von außen nach innen gesaugt. Man setzt die Tonzelle *F* in ein Becherglas *B*, das die zu filtrierende Flüssigkeit enthält. In dem

Tubus *T* befindet sich ein Gummipfropfen *G*, durch dessen zentrale Bohrung ein zweimal rechtwinklig gebogenes Rohr *R* zur Saugflasche *S* übergeht, die ihrerseits durch das Rohr *a* mit einer eingeschaltenen Wulffschen Flasche und der Luftpumpe verbunden ist.

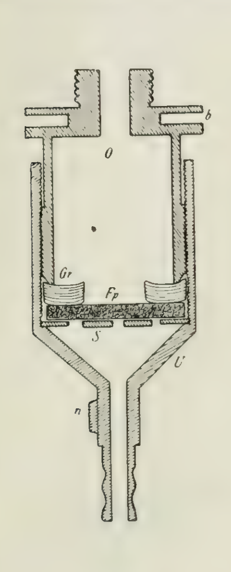


Fig. 138b.

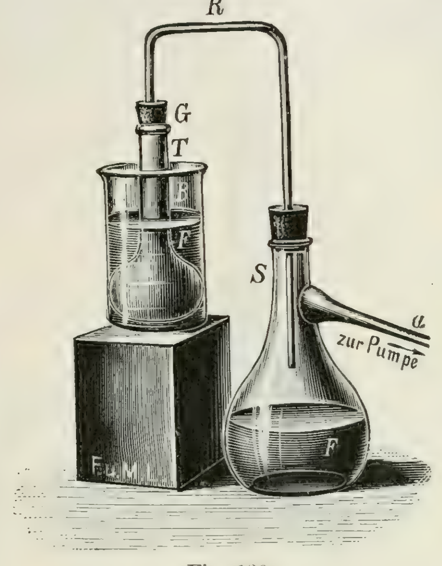


Fig. 139.

Giemsa & Prowazek[6] überzogen die Pukallfilter zur Filtration des Hühnerpestvirus an der äußeren Fläche mit 3-proz. Agar, Celloidin oder Gelatine. Sie empfehlen ferner die Liliputkerzen in ihrem größten Teil mit Paraffin zu imprägnieren und bloß ein kleines terminales Territorium für die Filtration durch die Gallerte zu verwenden. Die kleine terminale Schicht läßt sich dann wie ein Deckgläschen ablösen und nach verschiedenen Methoden zur Färbung benutzen.

Um sicher eine Entnahme der filtrierten Flüssigkeit ohne Verunreinigung zu erlangen, benutzen Pawlowsky & Gladin[12] den folgenden Apparat: In einem Glasgefäß sitzt ein Gummipfropfen mit drei Oeffnungen. Durch die eine Oeffnung ragt eine Kerze in die Flasche hinein, durch die andere geht ein kurzes Glasrohr, das mit einer Wulffschen Flasche verbunden ist, die ihrerseits mit dem Aspirator in Verbindung steht. Durch die dritte Bohrung geht ein Glasrohr bis auf den Boden des Gefäßes; dieses Röhrchen ist nach außen mittels Gummischlauch mit einem zugespitzten Glasröhrchen verbunden. Auf diesem Glasröhrchen steckt nochmals ein kurzer Gummischlauch. Die Kerze ist durch einen Schlauch mit dem Kulturgefäß, das einen seitlichen Stutzen hat, verbunden. Der ganze Apparat wird im Dampf sterilisiert. Dann wird die Verbindung mit dem Aspirator hergestellt und die Flüssigkeit in die Kerze eingelassen. Nach beendigter Filtration unterbricht man die Verbindung zum Aspirator und trennt das Aufnahmegefäß von der Wulffschen Flasche. Alsdann füllt sich das auf den Boden der Sammelflasche

ragende Glasrohr selbsttätig mit der Flüssigkeit und diese kann nach Wegnahme des Schlauches von der Glasspitze in Gefäße abgezapft werden.

Die Filtrierabfüllvorrichtung von Uhlenhuth & Weidanz[15] (Fig. 140) zur sterilen Filtration besteht aus der Berkefeldschen Kerze (*a*), die mittels eines Gummistopfens auf der Saugflasche (*b*) angebracht ist. Das zu einer Röhre ausgezogene untere Ende ist graduiert. Die Saugflasche zeigt unter dem Hals ein Ansatzrohr, das



Fig. 140.

mit einer Kugel behufs Aufnahme von Watte versehen ist und steht mit der Wasserstrahlpumpe (*d*) in Verbindung. Um ein Eindringen von Wasser in die Saugflasche zu vermeiden, ist das Rückschlagventil (*c*) eingeschaltet. Zur Regulierung des Luftdruckes in die Saugflasche dient der Dreiwegehahn (*e*). Um die beim Oeffnen des Dreiwegehahns einströmende Luft keimfrei zu erhalten, wird in die Kugel am Ansatz der Saugflasche Watte gesteckt. Außerdem befindet sich in der Glaskugel noch eine zweite kleinere Glaskugel mit nach hinten

gerichteten Oeffnungen, die ein direktes Einströmen der Luft in die Saugflasche verhindern. Der Abfüllhahn (*f*) ist mit einer umschmolzenen Hülle versehen und zeigt eine glockenförmige Erweiterung, die es gestattet, einen Bausch Watte einzuführen, der die Drehung des Hahnes nicht hindert, wohl aber ein Eindringen etwaiger Keime verhindern soll. Mit dem Abfüllhahn steht das genau graduierte Röhrchen (*h*), das oben zur Aufnahme von Watte zu einer Kugel ausgezogen ist, in Verbindung. Außerdem ist der Abfüllhahn noch so eingerichtet, daß auch mit Umgehung des Röhrchens (*h*) das Filtrat direkt abgefüllt werden kann. Das Abflußrohr (*g*) ist von einer angeschmolzenen Glasglocke umgeben; sie hat den Zweck, einmal durch Verschließen der Glasglocke mit Watte das Abflußrohr vor Infektion zu schützen und beim Abfüllen des sterilen Filtrats das Hineinfallen von Bakterien der Luft in die Abfüllröhrchen zu verhindern.

Ein Apparat zum kontinuierlichen Filtrieren unter Vakuum wird von der Firma Lautenschläger angefertigt (Fig. 141). Der Apparat besteht in seinen Hauptteilen aus einem Büchnertrichter *A*, 2 Scheidetrichtern *B* und *C*. Die Anwendungsweise ist die folgende:

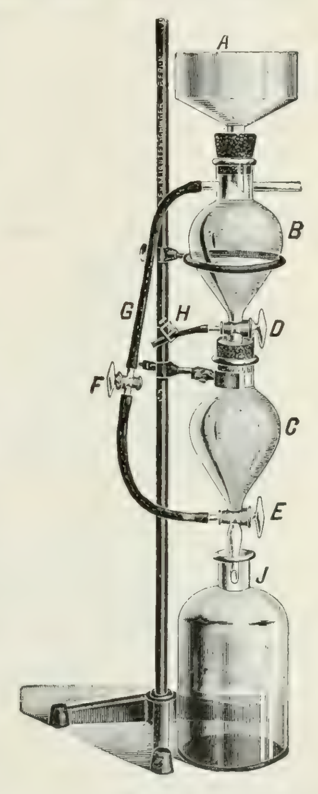


Fig. 141.

Nachdem der Apparat an der Saugpumpe angeschlossen ist, werden die Hähne *D* und *E* geschlossen, Hahn *F* geöffnet und Trichter *B* und *C* evakuiert. Wenn Trichter *B* genügend gefüllt ist, wird Hahn *F* geschlossen. Hahn *D* wird hierauf zwecks Durchlassen des Filtrates in Trichter *C* um ein Viertel gedreht. Nach der Entleerung des Trichters *B* wird Hahn *D* um ein Viertel weiter gedreht, damit beim Oeffnen des Quetschhahnes *H* Luft in Trichter *C* eintreten kann. Durch Oeffnen des Hahnes *E* wird das Filtrat aus dem Scheidetrichter *C* in das darunterstehende Auffanggefäß befördert. Quetschhahn *H* und Hahn *E* werden sodann wieder geschlossen und Hahn *F* geöffnet. Auf diese Weise ist Trichter *B* beständig, Trichter *C* bis zur Füllung von *B* wieder unter Vakuum. Der Verbindungsschlauch ist mit *G*, das Sammelgefäß mit *J* bezeichnet.

Ein zusammengestellter Filtrierapparat läßt sich in Dampf schlecht sterilisieren, da aus den Glasteilen die Luft nicht entweichen kann. Neisser hat deshalb den Filtrierapparat mit einem Dampfentwickler welcher mit Druck- und Temperaturregler verbunden ist, in Verbindung gebracht, und macht mittels des entwickelten Dampfes die ganzen Schlauchleitungen steril, ferner die Vorlageflasche, bestehend aus Filtrierflasche 500 g mit aufgesetztem Winkelrohr und Fickerschem Sandfiltrierrohr, welches dazu dient, um nach der Filtration keimfreie Luft in den Apparat zu lassen (Fig. 142).

Damit man das Zugießen von Zeit zu Zeit erspart, wird die Flasche mit der zu filtrierenden Lösung direkt auf die Chamberlandkerze gesetzt, und zwar geht durch den Stopfen der Flasche ein schräg abgeschliffenes Glasröhrchen, welches die Kerze immer bis auf ein bestimmtes Niveau gefüllt hält. Unten an dem Auffangegefäß befindet sich eine kleine Kugel mit Schlauch und Quetschhahn. Der Quetschhahn bleibt zunächst offen bis die Ausdampfung vorgenommen ist. Nach beendigter Ausdampfung wird der Quetschhahn geschlossen; bis zum Erkalten des Apparates sammelt sich in der Kugel das Kondenswasser an. Die Kugel wird dann abgezogen und der sterile Verschluß eingeführt.



Fig. 142.

Der Filterapparat von Kern[9] besteht aus einer Porzellanschale, deren Boden in der Mitte durchbohrt ist und über dem Loch die Filterkerze enthält, deren oberes Ende blind endigt. Am unteren Ende befindet sich ein Ansatzrohr, welches in das Lumen der Kerze führt, die so auf eine Saugflasche montiert werden kann.

Durch Ueberstülpen der Kerze mit einem Becherglas kann ein völliges Abdichten der Kerze erzielt werden, so daß auch bei unvollkommener Füllung keine Luft durchzieht und das Vakuum nicht verringert wird. (Lautenschläger-Berlin.)

Bujwid[13] filtriert durch Asbestfilter, setzt dabei der Flüssigkeit ein kleines Quantum Asbestmasse zu und mischt diese damit.

Heim[17] hat folgenden Asbestfilter angegeben: Der Asbest befindet sich in einem unten offenen Zylinder. Die unter dem Asbest

befindliche Unterlage besitzt die Form eines Pilzes mit Durchlochung der schwach gewölbten Oberfläche. Die Siebplatte liegt demnach höher als der Boden des für die Aufnahme der zu filtrierenden Flüssigkeit bestimmten Gefäßes. Keime, die zwischen seiner Wand und der eingebrachten Asbestmasse in die Tiefe gedrungen sind, werden dort festgehalten und, falls sie die Neigung zum Aufsteigen haben sollten, sind sie daran durch die von dem pilzförmigen Siebtopf gebildeten vorspringenden Teile, die gleichzeitig der Filtermasse einen Halt gewähren, gehindert, so daß sie niemals nach der durchlochten Platte gelangen können. Die Asbestfasern werden mit Hilfe eines Holzstabes lückenlos rings um den Siebkörper bis etwa 2 bis 3 cm darüber eingestopft, dann drückt man sie mit einem Holzklotz fest, so daß die Dicke der endgültigen Filterschicht über dem höchsten Punkt des Siebkörpers 10 bis 15 mm beträgt. Die Einstopfung muß unter Wasser geschehen, mit dem man den Zylinder stets bis etwa zur Hälfte oder höher gefüllt hält.

Das Filter eignet sich für die Filtration fettfreier, wäßriger Flüssigkeiten und zum Auffangen von Stoffen, die in verunreinigten Wassern suspendiert sind. Der Apparat ist von E. & M. Lautenschläger in Berlin zu beziehen (nach Rosenthal für Bakterienfiltration nicht zuverlässig).

2. Vakuumdestillierapparate.

Um Flüssigkeiten, die Bakterien oder die leicht zersetzlichen Stoffwechselprodukte der Bakterien enthalten, einzuengen, kann man höhere Temperaturen wegen der leichten Veränderlichkeit dieser Substanzen nicht anwenden. Man nimmt vielmehr die Eindampfung im Vakuum bei niederen Temperaturen vor. Vakuumdestillierapparate speziell für bakteriologische Zwecke sind unter anderen von Brieger, Proskauer sowie Behring beschrieben.

Vakuumdestillierapparat nach Brieger (Fig. 143). Der doppelwandige Behälter *A* wird durch den seitlichen Tubus mit Wasser gefüllt, bis dasselbe in der Höhe des kleinen Ansatzrohres *R* steht. Die einzuengende Flüssigkeit kommt alsdann in einer Schale in das Innere von *A* und es wird mittels der Flügelschrauben *S* der Helm *H* aufgesetzt, der, um den Einblick in den Innenraum zu ermöglichen, zwei Glasaugen trägt. In einem Tubus des Helmes befindet sich luftdicht eingelassen ein Thermometer *T*, dessen langes Unterteil in das Innere hineinragt; in eine zweite Oeffnung des Helmes ist ein Glasrohr *C* eingelassen, das umgekehrt U-förmig gebogen ist und auf der anderen Seite mittels eines Gummipfropfens in ein mit Schwefelsäure gefülltes Gefäß mündet. Durch eine zweite Bohrung des Gummipfropfens geht ein anderes, durch einen Hahn verschließbares Rohr, das in eine kapillare Spitze nach außen mündet. Dieser Teil des Apparates dient zur Zufuhr getrockneter Luft. Man läßt während des Destillierens stets geringe Mengen von Luft über die Flüssigkeit streichen, um die Destillation zu beschleunigen und ein starkes Schäumen der Flüssigkeit zu verhindern. Ein dritter Tubus im Helm dient zum Einsetzen eines Tropftrichters, durch den kontinuierlich Flüssigkeit dem Apparat zugelassen werden kann. Durch ein seitliches Rohr *D* ist der Apparat über eine Wulffsche Flasche mit Vakuummeter mit der Wasserstrahlpumpe verbunden. Soll auch

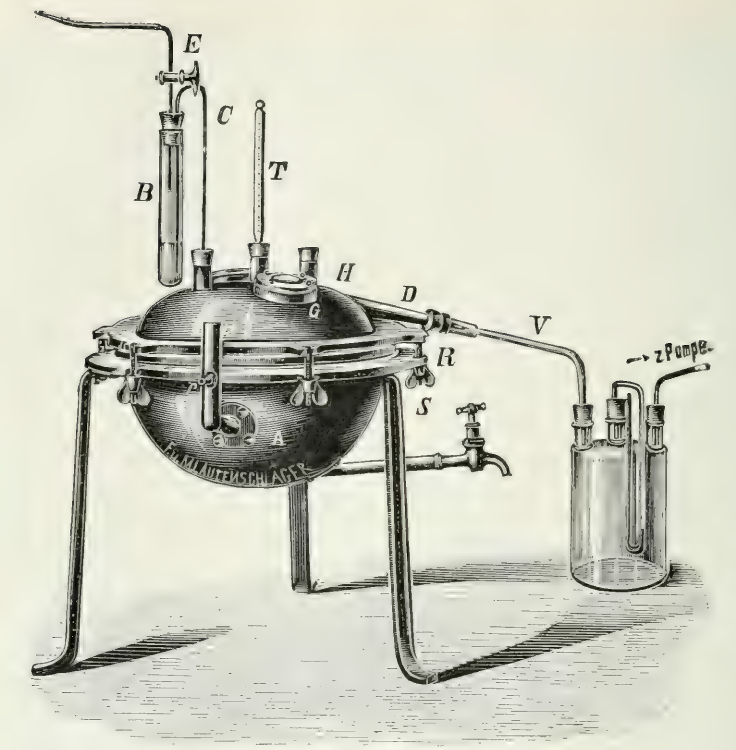


Fig. 143.

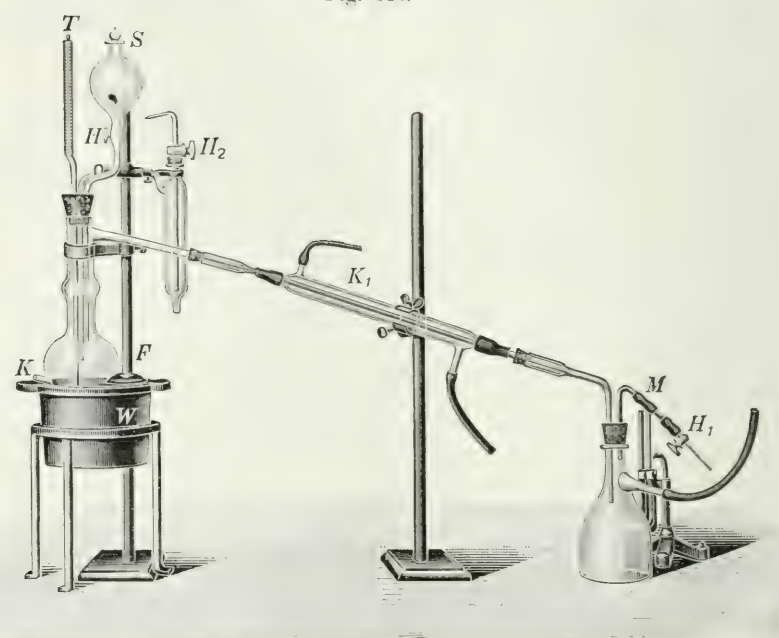


Fig. 144.

das Destillat weiter untersucht werden, so ist zwischen D und V ein Liebigscher Kühler einzuschalten. Um den Einblick in das Innere zu ermöglichen, bringt man vor das eine Schauglas ein brennendes Streichholz und sieht in das andere hinein. Man umdeckt den Helm noch, während sich der Apparat in Tätigkeit befindet, mit einem Ueberfalldeckel, wodurch ein doppelwandiger Raum entsteht, den die Heizgase passieren; dadurch wird eine gleichmäßige Erwärmung des Deckels gewährleistet und eine übermäßige Kondensation der aufsteigenden Dämpfe am Deckel verhindert. Die Flamme zur Erwärmung wird unter A gestellt.

Einfacher und mit Hilfe der im Laboratorium vorhandenen Glasgeräte leicht zusammenzustellen ist der folgende Apparat von Proskauer (Fig. 144). In dem zur Aufnahme der Flüssigkeit bestimmten Kolben K, der an seinem Halse erweitert ist, sitzt ein dreifach durchbohrter Gummipfropfen, in den dieselben Nebenapparate eingesetzt sind, die beim Briegerschen Modell in die Tubulaturen des Helmes eingelassen waren, nämlich das Thermometer T, der zum Zulassen der Flüssigkeit bestimmte Tropftrichter S mit dem Hahn H und das Luftzuführungsrohr mit der mit konzentrierter Schwefelsäure gefüllten Vorlage H_2. Der Kolben steht auf einem Wasserbad W, das von unten erwärmt wird. Die im Kolben sich entwickelnden Dämpfe gelangen durch das seitliche Ansatzrohr in den Kühler K_1, wo sie kondensiert werden und in die Saugflasche abtropfen. Die Saugflasche ist über eine Wulffsche Flasche mit der Wasserstrahlpumpe, und mittelst eines T-Rohres mit dem Quecksilbermanometer M und einem Lüftungshahn H_1 verbunden. Sobald der Apparat evakuiert ist, wird das Wasserbad auf die gewünschte Temperaturhöhe gebracht und die Flüssigkeit durch den Hahn H zugelassen. Am Schluß der Einengung löscht man die Flamme, stellt die Pumpe ab und öffnet vorsichtig den Hahn H_1. Die Sterilisation des Apparates erfolgt durch Durchspülen mit Alkohol, der vor dem Einfüllen der Flüssigkeit durch Verdampfen entfernt werden kann.

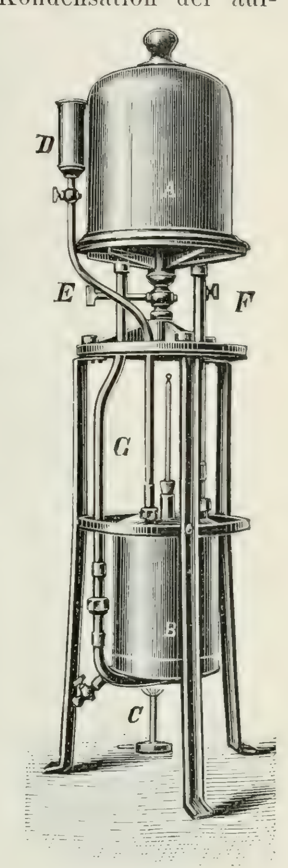


Fig. 145.

Der **heizbare Vakuumtrockenapparat** von Proskauer (Fig. 145) dient dazu, Substanzen bei niederer Temperatur zu trocknen oder Flüssigkeiten einzuengen. Der Apparat besteht aus einem Vakuumexsikkator mit doppelwandiger Erwärmungskammer, der im Innern der Glocke A gelegen ist. In das Innere des Exsikkators werden die mit dem einzuengenden Material gefüllten Gefäße gestellt und ferner Gefäße mit Schwefelsäure, um den sich entwickelnden Wasserdampf zu absorbieren. Der zweite Hauptbestandteil des Apparates ist das Expansionsgefäß B, das durch die Flamme C erwärmt wird. In das Expansionsgefäß mündet oben das Rohr D ein, durch das

das Gefäß mit Wasser gefüllt wird und in dem das sich ausdehnende Wasser beim Erwärmen ansteigt. In den Deckel des Expansionsgefäßes ist ferner das Rohr *F* eingelassen, durch das das warme Wasser zur Erwärmungskammer von *A* steigt. Nach Abgabe

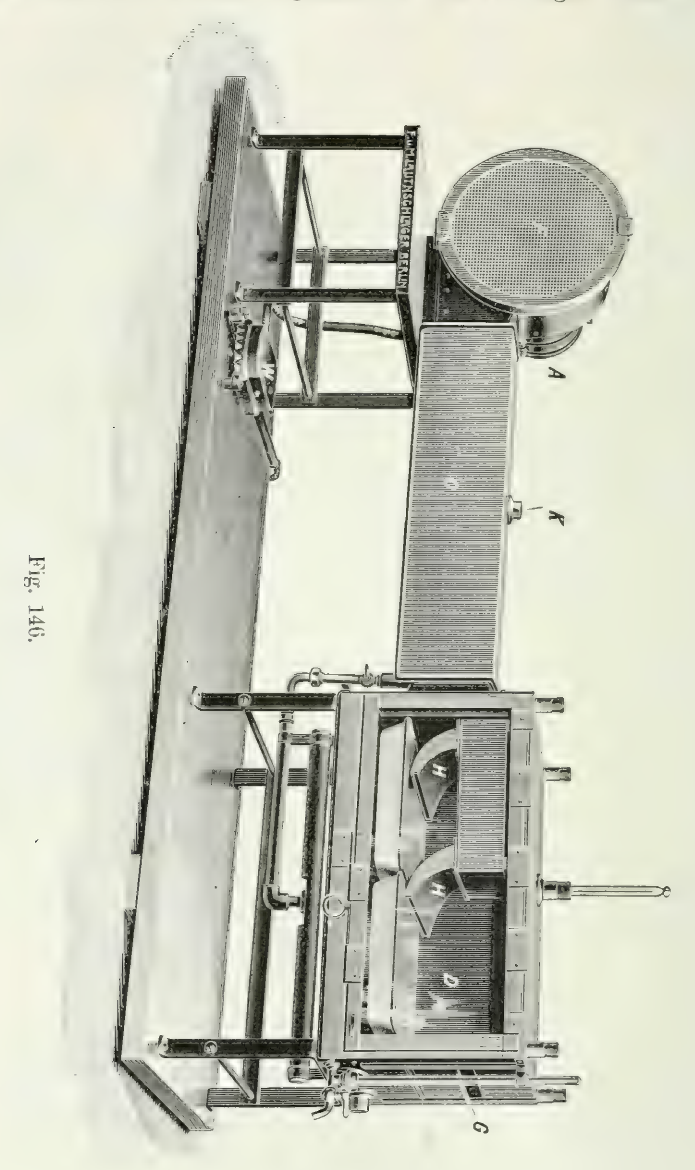


Fig. 146.

seiner Wärme sinkt es dann wieder durch das Rohr *G* zum Expansionsgefäß zurück. Nach der Evakuierung von *A* wird der Hahn *E* geschlossen. Ist die nötige Temperatur und Luftverdünnung erreicht, so kann der Apparat nach Kleinerstellung der Flamme ohne Aufsicht gelassen werden und arbeitet automatisch weiter.

Ersatz für die Vakuumtrockenapparate ist durch den Eindampfungsapparat nach Faust-Heim gegeben (Fig. 146).

Er arbeitet nicht mit Vakuum, ermöglicht aber trotzdem ein schnelles und sicheres Eindampfen der empfindlichsten Flüssigkeiten bei beliebigen Temperaturen, indem entsprechend vorgewärmte Luft über die Flüssigkeitsmenge hingeführt wird. Er besteht aus einem Luftansauger mit elektrischem Antrieb *A*, einer Vorwärmekammer für die Luft *C* und dem eigentlichen Trockenapparat *D*. Der mittels *A* erzeugte Luftstrom wird durch ein Wattefilter *F* filtriert und nach der Vorwärmekammer *C* geschickt, gelangt von hier nach dem Trockenapparat *D*, in dem sich die Schalen zur Aufnahme der Flüssigkeiten befinden. Mit dem Trockenapparat nach Faust-Heim ist man in der Lage, unter aseptischen Kautelen zu arbeiten.

3. Hydraulische Presse.

Um die Leibessubstanzen der Bakterien unter Ausschluß chemischer Agentien rein zu erhalten, verreibt Buchner[2] die feuchte Bakterienmasse mit Infusorienerde und Quarzsand und preßt sie mit Hilfe einer hydraulischen Presse (Fig. 147) bei 300—500 Atmosphären Druck aus.

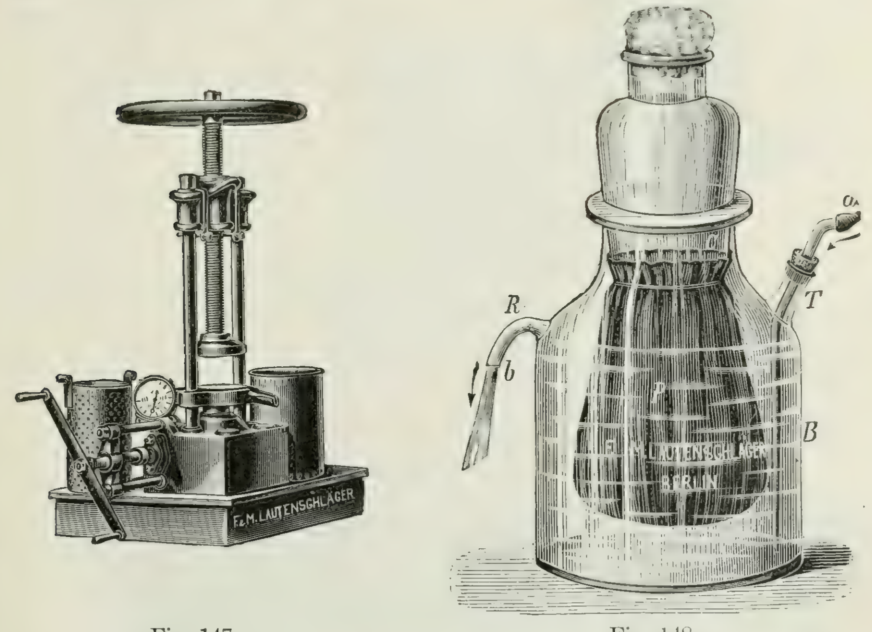


Fig. 147. Fig. 148.

4. Dialysatoren.

Zur Befreiung von Bakteriensuspensionen oder Flüssigkeiten von Salzen benutzt man die Dialysatoren, von denen für bakteriologische Zwecke der Dialysator nach Proskauer (Fig. 148) sehr empfehlenswert ist. Das Rohr *a* des Apparates wird mit der Wasserleitung verbunden, das Wasser tritt in das Gefäß *B* und verläßt dasselbe

durch das Rohr *R*. In dem Hals des Gefäßes *B* sitzt das Gefäß *C*, das unten durch den Pergamentbeutel *P* abgeschlossen ist. Die Einführung der Flüssigkeit in *P* geschieht durch den mit Wattepfropf verschlossenen Hals von *C*.

Von Schleicher & Schüll sind besondere Pergamenthülsen zur Dialyse in den Handel angebracht; sie sind im Dampf sterilisierbar und werden nach der Einfüllung der Flüssigkeit am oberen Ende mit Watte verschlossen. Ueber Dialysierhülsen aus Kollodium siehe oben.



Fig. 149 a.

5. Zentrifugen.

Um in Flüssigkeiten suspendierte Bakterien von der letzteren zu trennen, bedient man sich der Zentrifuge (Betrieb durch die Hand, durch Wasser oder Elektrizität [Fig. 149 a und b]).

Um einen ruhigen Gang und geringste Abnutzung zu gewährleisten, müssen die Zentrifugen vor der Inbetriebsetzung auf das Genaueste ausbalanziert sein, d. h. je zwei aneinander gegenüberliegende Zentrifugengläschen müssen mittelst einer Wage auf genau das gleiche Gewicht gebracht werden.

Da bei der hohen Tourenzahl eine beträchtliche Gefahr für die Umgebung durch zufälliges Zerbrechen eines Röhrchens usw. besteht, sind die Zentrifugen mit einem festen Mantel umgeben, der entweder feststeht oder mit den Zentrifugenröhrchen zusammen um seine Achse rotiert. Der Gang der Zentrifuge wird durch den Mantel ein ruhigerer und schnellerer.

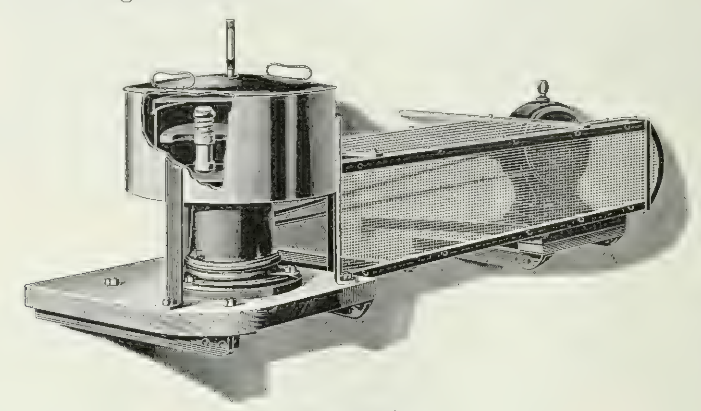


Fig. 149 b.

Wasserzentrifugen haben in der Regel eine Tourenzahl von 1500 bis 1800 Umdrehungen in der Minute, Zentrifugen mit elektrischem Antrieb leisten bis zu 8000 Touren.

Gemessen wird die Schnelligkeit mit einem Tourenzähler (Gyrometer), der in die Achse der Zentrifugen eingebaut ist und aus einem mit Alkohol teilweise gefülltem Glasrohr besteht. Bei den Umdrehungen nimmt die über dem Alkohol stehende Luftblase eine mehr oder weniger langgestreckte Form an, die mittels einer eingeschliffenen geeichten Skala gemessen werden kann.

6. Schüttelapparate.

Schüttelapparate dienen in der Bakteriologie zu den mannigfachsten Zwecken. Modelle sind in großer Anzahl von verschiedenen Autoren angegeben worden. Der Uhlenhuthsche[14a]

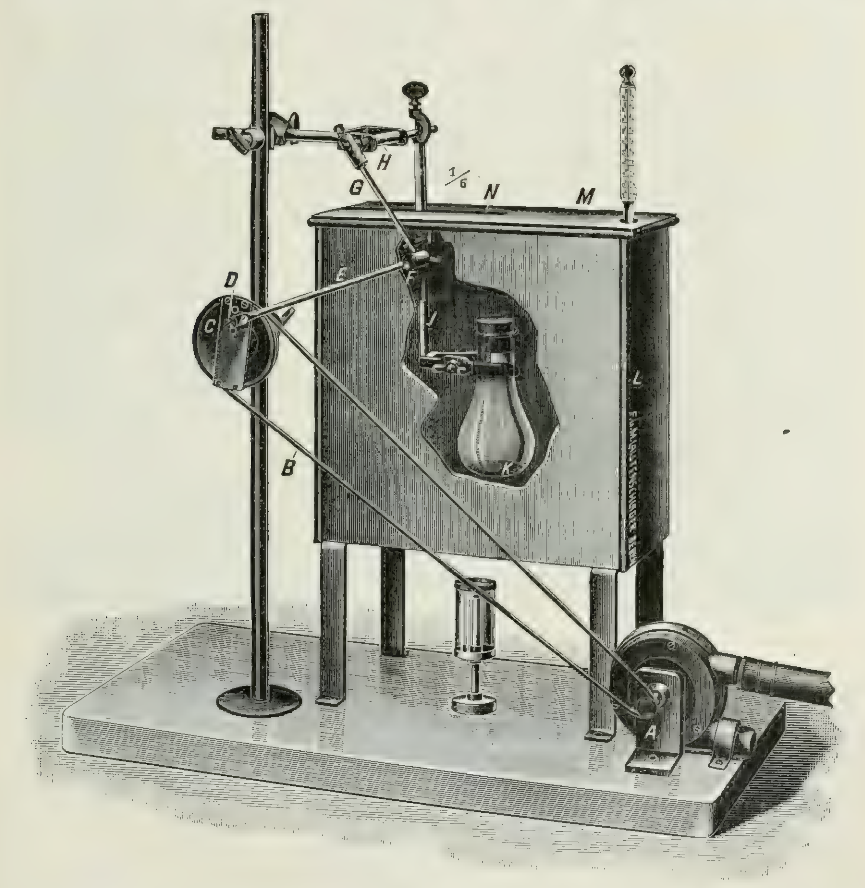


Fig. 150.

Schüttelapparat (Fig. 150) gestattet auch bei höheren Temperaturen zu schütteln: Er besteht aus dem mit der Wasserleitung verbundenen Antriebsmotor *A*, von dem aus durch eine Schnur *B* eine Kraft-

übertragung nach der Scheibe C stattfindet. Die rotierende Bewegung der Scheibe C wird durch das Gestänge E, G, J in eine schwingende umgesetzt, die Stange J trägt eine Klemme, durch die Reagenzgläser oder Erlenmeyerkolben gehalten werden können. Die Schwingungsanzahl kann auch durch Verstellen der Stange E bei den Löchern D und des Klobens variiert werden. Um den schüttenden Teil des Apparates mit dem zu schüttelnden Gefäß ist ein Wasserbad angebracht, das mittels eines Mikrobrenners auf beliebige Temperaturen erwärmt werden kann. Der Apparat ist von der Firma Lautenschläger-Berlin zu beziehen.

7. Kugelmühlen.

Zur Zerkleinerung von trockenen Bakterien bedient man sich der Kugelmühlen. Diese bestehen im wesentlichen aus dickwandigen, fest verschlossenen Behältern, die aus Metall, Porzellan oder Glas angefertigt sind und im Innern harte Kugeln aus Stahl,



Fig. 151.

Achat oder Porzellan enthalten. Durch einen Motor wird der Apparat in eine rotierende Bewegung gesetzt. — Von den vielen angegebenen Modellen sei auf die kleine Kugelmühle von White [16] hingewiesen, die für die meisten Ansprüche genügen dürfte. Ein Motor von $^1/_{12}$ Pferdekraft bewirkt den Antrieb (Fig. 151).

8. Isolierkammer.

Beim längeren Arbeiten mit lebenden Reinkulturen hochvirulenter, stark pathogener Mikroorganismen (Tuberkelbacillen, Pestbazillen, Rotzbacillen etc.) bedient sich zweckmäßig einer Isolierkammer. Die von Parker Hichens [8] angegebene Kammer (Fig. 152) besteht aus einem viereckigen Glaskasten, dessen Vorderwand

in zwei Teile geteilt ist. An dem Unterteil, der sich entfernen läßt, sind zwei armdicke Oeffnungen angebracht, an denen je ein langer Gummihandschuh befestigt ist. Durch eine Absaugpumpe kann die Luft in der Kammer erneuert werden. Die eintretende Luft

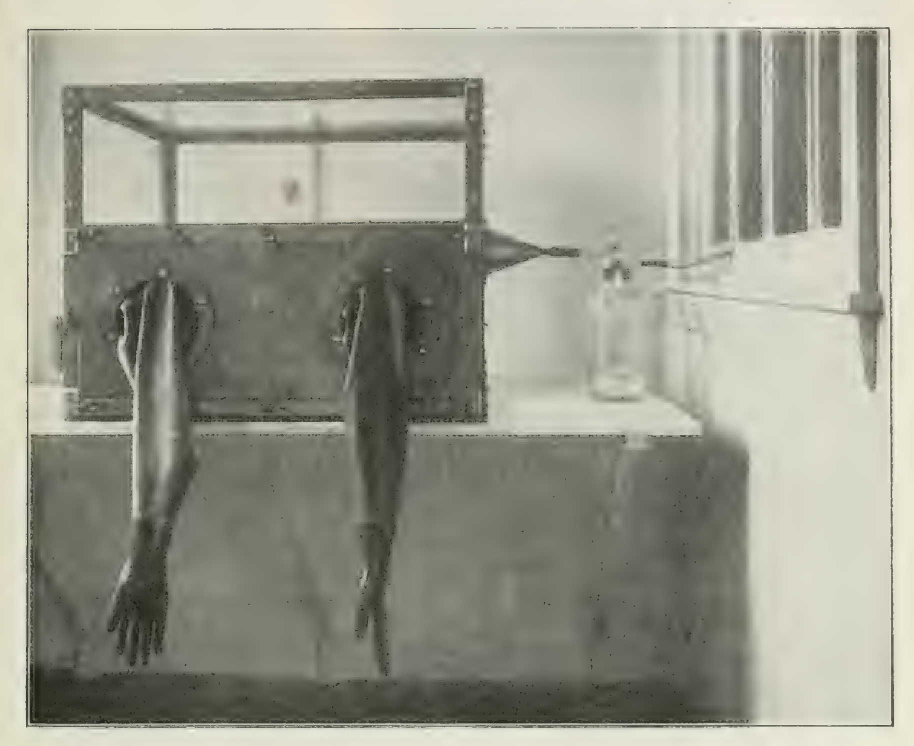


Fig. 152.

passiert hierbei einen Filter, die austretende eine mit einem Desinfizienz gefüllte Waschflasche. Vor der Oeffnung der Kammer wird das Innere durch Formalindämpfe desinfiziert und diese nach genügend langem Einwirken mittels der Absaugpumpe beseitigt.

9. Kühleinrichtungen.

Für Temperaturen bis zu 8° genügen i. R. die in jeder Wirtschaft gebräuchlichen Eisschränke (Oberkühlung).

Mehr als die Eisschränke leisten die zuerst von Morgenrot angegebenen Frigoapparate (Fig. 153). Sie bestehen aus einem gut isolierenden großen Holzbehälter, in dem sich das eigentliche Aufnahmegefäß für die zu kühlenden Objekte befindet. Letzteres ist von einer Kältemischung unmittelbar umgeben, die man sich aus zwei Teilen kleingeschlagenen Eises und einem Teil Viehsalzes herstellt.

Für kleinere Laboratorien ist der Gebrauch von eigens für medizinische Zwecke gebauten, von Reiter angegebenen Thermosgefäßen vorzuziehen (Fig. 154). Der Apparat, der unter dem Namen Opsonizer

bekannt ist, weil zuerst für opsonische Untersuchungen bestimmt, trägt an seinem Deckel einen Thermometer, an dem man jederzeit

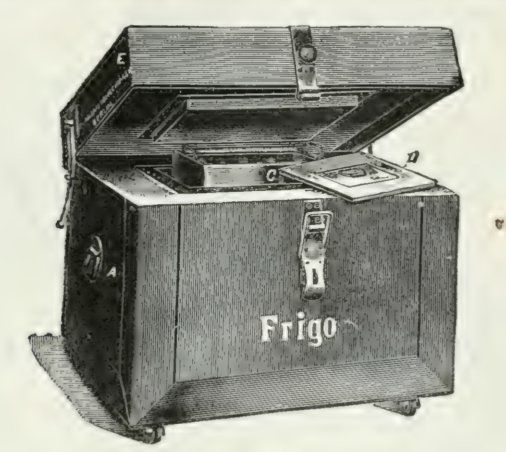


Fig. 153.

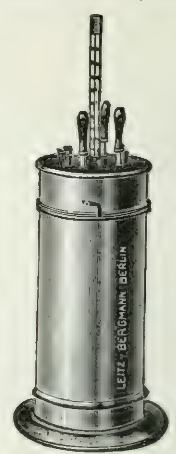


Fig. 154.

die in dem Gefäß vorhandene Temperatur ablesen kann. Zum Gebrauch wird das Gefäß mit obiger Kältemischung und mit den zu kühlenden Gegenständen beschickt. (Zu beziehen von E. Leitz, Berlin.)

Literatur zum VII. Kapitel.

1. Arloing, Compt. rend. de l'acad., T. 114, 1892.
1a. Bechold, Zeitschr. f. Chem. d. Kolloide, Bd. 2, 1907.
2. Buchner, Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 12.
3. Bujwid, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, H. 2, 1907.
4. Chamberland, Compt. rend. de l'acad., 1884.
5. Dachnieswky, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 16, 1894.
5a. v. Esmarch, Ebenda, Bd. 32, 1902.
6. Giemsa & Prowazek, Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 29.
7. Heim, L., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 38, 1906,
8. Hitchens, Parker, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, H .1, 1909.
8a. Hofstädter, Arch. f. Hyg., Bd. 53, 1905.
9. Kern, F., Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, H. 2, 1905.
10. Nordtmeyer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 10, 1891.
11. Pasteur & Joubert, Compt. rend. de l'acad., T. 84, 1877.
12. Pawlowsky & Gladin, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 18, 1895.
13. Rosenthal, Werner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, H. 6, 1908.
13a. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 1908.
13b. Schmidt, P., Ebenda, Bd. 65, 1910.
14. Sirotinin, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 1889.
14a. Uhlenhuth, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, 1909.
15. Weidanz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, H. 6, 1908.
16. White, Benjamin, Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, H. 2, 1909.
17. v. Wunschheim, Desinfektion, Jahrg. II, 1909.

Soweit die Abbildungen der vorstehenden Abhandlung nicht den betreffenden Originalarbeiten entnommen sind (zum Teil verkleinert), sind uns die Verlagen von einer Reihe von Firmen in dankenswerter Weise überlassen worden.

IV.

Wesen der Infektion.

Von

A. v. Wassermann und **Fr. Keysser**

in Berlin.

Die Infektion, d. h. die Krankheitserscheinungen, welche durch Mikroorganismen im lebenden Körper hervorgebracht werden, bildet das Kapitel der Bakteriologie im weiteren Sinne, welches für den Arzt das größte Interesse bietet. In bezug auf die geschichtliche Entwicklung der Lehre von der Infektion können wir auf das erste Kapitel dieses Handbuches von Abel verweisen und uns sogleich zur Besprechung des gegenwärtigen Standes unserer Kenntnisse auf diesem schwierigen Gebiete wenden.

Das Wesen der Infektion besteht, wie schon der Name (lateinisch: inficere, verunreinigen) aussagt, darin, daß ein lebendes, vermehrungsfähiges Agens von außen in den Organismus eindringt, sich dort vermehrt und Krankheit erzeugt. Allerdings müssen wir, streng genommen, den Begriff des lebensfähigen Agens einschränken, wie dies Behring[1] bei seiner Definition des Wortes Infektion mit Recht tut. Denn auch unbelebte, spezifische Agentia, die allerdings, soweit wir sie bisher kennen, stets direkte Produkte der betreffenden lebenden spezifischen Krankheitserreger sind, können das typische Bild einer spezifischen Infektionskrankheit machen. So vermag das unbelebte Tetanusgift das gleiche klinische Bild wie der lebende Tetanusbacillus hervorzurufen. Indessen für die spontan entstehenden Infektionskrankheiten kommen, abgesehen von gewissen Nahrungsmittelintoxikationen, bisher nur lebende Infektionserreger in Betracht, da natürlich die Gifte derselben in der Natur nicht in solchen Mengen vorkommen, daß sie bereits durch Vergiftung ohne die lebenden Infektionserreger die Krankheit erzeugen können. Unter allen Umständen ist indessen, wie wir sehen, die eigentliche Ursache der Infektion ein von außen in den Organismus eingedrungenes Agens, und das trifft selbst für die Fälle der sogen. Autoinfektion (cf. Kap. II) zu, wo es sich also um Infektion mit Mikroorganismen handelt, welche unter Umständen vorher jahrelang bereits im Organismus waren. Denn auch diese stammen in letzter Linie stets von außen, da der Mensch und das Tier resp. dessen Gewebe und Körperhöhlen bei der Geburt steril sind und alle Keime erst im postuterinen Leben von außen eindringen. Als das wichtigste Ergebnis der großen Kochschen Forschungsepoche für die Lehre der Infektion können wir

den auf Grund der Arbeiten von Robert Koch und Ferdinand Cohn gefundenen Satz hier an die Spitze stellen, daß jede Infektion von einem bestimmten Infektionserreger hervorgerufen wird, daß die betreffende Infektion nur durch diesen einen Infektionserreger hervorgerufen werden kann und daß umgekehrt der betreffende Infektionserreger nur immer diese Infektion und keine andere zu erzielen vermag. Wir drücken dies kurz dahin aus, daß ein Infektionserreger spezifisch für eine bestimmte Infektion ist, z. B. der Typhusbacillus ist spezifisch für Typhus. Bei jedem Typhus muß der Typhusbacillus vorhanden sein, und umgekehrt kann der Typhusbacillus nur immer den Typhus, nie z. B. Milzbrand oder eine andere Infekitonskrankheit hervorrufen. Dieses Gesetz der Spezifizität (cf. Kapitel Spezifizität) ist der Grundpfeiler der Lehre von der Infektion. Denn dadurch sind mit dem Nachweise des spezifischen Infektionserregers die Diagnose, ferner sehr häufig die wichtigsten Anhaltspunkte für die Prognose und die Prophylaxe und in den Fällen, wo es sich um spezifische Therapeutica handelt, die direkte Indikation für die Art der Therapie gegeben. Infolgedessen ist die gesamte Lehre der Infektionskrankheiten heute eine exquisit ätiologische Forschung geworden, da sich bei ihr in letzter Linie alles um die spezifische Krankheitsursache dreht.

Nach diesen einleitenden Worten ist es leicht verständlich, daß zum Zustandekommen einer Infektion vor allem nötig ist, daß der spezifische Infektionserreger in das Gewebe des Organismus eindringt, dort die günstigen Momente zu seiner Weiterentwicklung findet und dann erst krank macht. Die Notwendigkeit irgendwelcher Reifung außerhalb des lebenden Organismus kennen wir für keinen einzigen Infektionserreger aus der Klasse der Bakterien, vielmehr ist die letzte Quelle für jede Infektion immer der kranke Mensch oder das kranke Tier resp. dessen durch Se- und Exkrete oder durch die Vermittlung eines Zwischenwirtes, z. B. blutsaugende Insekten, an die Außenwelt gebrachte spezifische Infektionserreger. Das Ausschlaggebende ist also der Infektionserreger; das Medium, durch welches er übertragen wird, ob durch Luft, Wasser, Gegenstände usw. ist gleichgültig. Jeder belebte und unbelebte Gegenstand kann zu einer Infektion Veranlassung geben, an welchem ein spezifischer Infektionserreger sich in virulentem, lebendem Zustande eine Zeitlang erhalten kann.

Jeden Mikroorganismus, der im menschlichen oder tierischen lebenden Gewebe sich zu vermehren und krankhafte Symptome hervorzurufen vermag, nennen wir infektiös bezw. parasitär oder im weiteren Sinne pathogen zum Unterschiede von den zahllosen übrigen in der Natur vorkommenden Mikroorganismen, welche diese Eigenschaft nicht besitzen, den sogen. Saprophyten. Es genügt indessen nicht für einen Mikroorganismus, daß er infektiös ist, um Infektionen hervorzurufen, vielmehr müssen, um die Infektion zustande kommen zu lassen, gewisse Bedingungen erfüllt sein. Hierzu ist vor allem nötig, daß der betreffende Mikroorganismus in das Gewebe des lebenden Organismus eindringt. So lange ein pathogener Keim nur auf der Oberfläche des Körpers lebt, kann er nicht krank machen. Daher ist es leicht zu verstehen, daß auf den Schleimhäuten

der Körperhöhlen, die mit der Luft kommunizieren, so in der Nasen- und Rachenhöhle, fast regelmäßig pathogene Keime, z. B. Strepto-, Pneumo-, Staphylokokken usw., ferner nicht allzu selten Diphtheriebacillen und andere Mikroorganismen angetroffen werden, ohne daß der Träger erkrankt. Die einfache Berührung der pathogensten Keime mit unserer Körperoberfläche genügt also nicht, um die typische Infektion auszulösen. So berichtet Wigura[2], daß er an der Abteilung für Tuberkulöse unter 10 Wärtern bei 2 echte virulente Tuberkelbacillen an den Händen, auf der Typhusabteilung unter 9 Wärtern 1mal echte Typhusbacillen auf der Körperoberfläche haben nachweisen können, ohne daß die Betreffenden erkrankten.

Besonders häufig kommen bei gesunden Personen aus der Umgebung von Infektionskranken pathogene Keime auf den Schleimhäuten vor; die größte Prozentzahl von gesunden Keimträgern findet man bei Meningitis epidemica, die Zahl derselben gibt Flügge[3] auf 70 Proz. der Umgebung des Kranken an, Bruns und Hohn[4], deren Untersuchungen die Genickstarreepidemie im Ruhrgebiet 1907 zugrunde liegt, schätzen ihren Umfang auf das 10—20-fache der Ziffer der Erkrankten.

Bei anderen Infektionskrankheiten ist die Zahl der Keimträger aus der Umgebung Infektionskranker verhältnismäßig geringer, nach Pfeiffer[5] beläuft sich dieselbe bei Cholera auf 18—22 Proz., nach Frosch[6] bei Typhus auf ca. 5 Proz., nach Löffler[7] bei Diphtherie auf 10—20 Proz. der Umgebung der klinisch Erkrankten. (Näheres über die Frage der Bacillenträger, Dauerausscheider etc. siehe Gotschlich, dieses Handbuch, S. 192.)

Aus diesen erläuternden Beispielen, deren Bedeutung für die Epidemiologie später besprochen werden soll, geht jedenfalls mit aller Deutlichkeit hervor, daß jeder pathogene Keim, um eine Infektion auszulösen, erst in das lebende Gewebe eindringen und, um dies zu vollbringen, gewisse Hindernisse, die diesem Eindringen von Natur aus entgegenstehen, überwinden muß. In dieser Beziehung sind als die wichtigsten Schutzwälle, welche dem Eindringen der pathogenen Mikroorganismen entgegengesetzt sind, die Haut- und Schleimhautbekleidung des Körpers zu nennen, deren Verhalten eindringenden Bakterien gegenüber bereits im vorhergehenden Abschnitt von Gotschlich ausführlich behandelt wurde, so daß wir hier nur des Zusammenhangs halber das Wichtigste dieses Gegenstandes auseinanderzusetzen haben.

Die Hauptfrage, welche den Praktiker am meisten interessiert, ist dabei die, ob die unverletzte Haut resp. Schleimhaut einen vollkommenen Schutz gegenüber dem Eindringen von infektiösen Bakterien bietet. Diese Frage, welche experimentell vielfach bearbeitet wurde, ist allgemeingültig für alle pathogenen Bakterienarten nicht zu beantworten. Vielmehr sind auch hier wie überall in der Lehre der Infektion große Unterschiede in dem Verhalten der einzelnen Mikroorganismen zu beobachten. Während für einzelne Arten die völlig unverletzte Haut einen sicheren Schutz darbietet, ist für andere die Haut weit leichter durchdringbar. So bietet für den Tetanusbacillus die unverletzte Haut und Schleimhaut einen so sicheren Schutz, daß wir diesen gefährlichen Infektionserreger bei den empfänglichsten Tieren, z. B. Pferden, fast stets im Darminhalt nachweisen können.

Es bedarf vielmehr, damit Tetanusbacillen resp. Sporen in das Gewebe eindringen können, einer richtigen Wunde. Auch für Tuberkelbacillen bietet die Haut des Erwachsenen, wenn sie völlig unverletzt ist, einen sicheren Schutz. Weit weniger ist dies bereits für den Pestbacillus der Fall, bei dem schon nicht sichtbare, kleinste Verletzungen genügen, um ihn eindringen zu lassen. So wurde von der Oesterreichischen Pestkommission[8] die diagnostisch wichtige Beobachtung gemacht, daß Pestbacillen, die in die rasierte, aber, soweit ersichtlich, sonst vollkommen unverletzte Bauchhaut von Meerschweinchen eingerieben werden, stets zur tödlichen Erkrankung führen. Und da weiterhin von der Indischen Pestkommission[9] nachgewiesen wurde, daß der Biß eines Flohes eine genügende Eingangspforte für eine Infektion mit pestbacillenhaltigem Blut schafft, daß durch infizierte Rattenflöhe (Pulex Cheopis = Indischer Rattenfloh) die Pest von Ratten auf Menschen und von Mensch auf Mensch übertragen werden kann, so war damit der Beweis geliefert, daß stechende Insekten eine größere Rolle bei der Uebertragung von pathogenen Bakterien spielen als bisher angenommen war. Noch weniger Schutz gewährt die Haut gegenüber dem Rotzbacillus. Ferner kommen hierbei sicher individuelle Unterschiede, sowie Unterschiede nach Alter und Geschlecht vor. So nimmt Cornet[10] auf Grund seiner Erfahrungen an, daß die Haut von Kindern und Frauen weit leichter für Tuberkelbacillen durchdringbar sei, als die des Erwachsenen, und bezieht hierauf das Vorkommen der skrofulösen Haut- und Drüsenaffektionen besonders im Kindesalter und beim weiblichen Geschlecht.

Einen weit geringeren Widerstand als die Haut setzen die Schleimhäute dem Eindringen von Bakterien entgegen. Abgesehen davon, daß an manchen Stellen des Organismus die eingeschalteten lymphatischen Apparate der Schleimhaut mit ihren Krypten, so die Tonsillen vermöge ihrer Bauart, leicht Eingangspforten für Bakterien bieten, ist es experimentell und empirisch festgestellt, daß viele Infektionserreger auf ganz unverletzten Schleimhäuten haften. Am häufigsten sehen wir dies seitens des Gonococcus auf der Conjunctiva bei der Blennorrhoea neonatorum. Ferner ist durch die Deutsche Pestkommission[11], sowie von Kolle[12] nachgewiesen, daß Ratten nach einfachem Aufträufeln von Pestkultur auf die unverletzte Conjunctiva der Infektion erliegen. Auch von anderen Infektionserregern ist durch die Untersuchungen von Römer[13], G. Mayer[14], sowie Hirota[15], das gleiche nachgewiesen. Diese letzteren Autoren nehmen indessen auf Grund ihrer Experimente an, daß beim Einbringen von Infektionsmaterial in den Conjunctivalsack nicht dieser, sondern vermittels des Tränennasenkanals die Nasen- und Rachenschleimhaut die Eingangspforte sei. Denn bei künstlicher Verödung des Tränennasenkanals blieb die Infektion aus. Auch für die Respirationsschleimhaut ist durch die Versuche von Cornet[16], sowie unter Leitung Flügges durch Laschtschenko[17] und Heymann[18] nachgewiesen, daß Infektionserreger, besonders Tuberkelbacillen, die unverletzte Schleimhaut invadieren können. Das gleiche gilt für die Darmschleimhaut, wie Behring[19–22], Calmette[23–25], Guérin[24], Vallée[26] u. a. durch Fütterungsversuche tuberkelbacillenhaltiger Nahrung nachweisen konnten. Auf Grund dieses Befundes der Durchgängigkeit der Darmschleimhaut für Tuberkelbacillen vertreten die letztgenannten Autoren

die Ansicht des intestinalen Ursprungs der Lungentuberkulose. Nach ihnen ist die Lungentuberkulose in jedem Alter die Folge einer intestinalen Infektion, die Tuberkelbacillen durchdringen die Darmwand, und gelangen mit dem Chylus in die Chylusgefäße, gehen durch die Mesenterialdrüsen ohne weiteres hindurch in den Ductus Choledochus, die Vena subclavia sinistra, in das rechte Herz und durch die Arteria pulmonalis dringen sie in die Kapillargefäße der Lunge ein. Dieser Theorie widersprechen allerdings die Arbeiten Flügges[27], denn dieselben ergaben, daß, um ein Meerschweinchen tuberkulös zu machen, von der Lunge aus der 2500. Teil der Dose genügt, welche vom Darm aus nur zu einer lokalen Tuberkulose der mesenterialen Drüsen führt. Laffert[28] fand sogar, daß der zweimillionste Teil derjenigen Bakterienmenge, die vom Darm aus noch nicht sicher Tuberkulose erzeugt, bei der Inhalation genügt zur Erzeugung der schwersten Lungentuberkulose.

Immerhin bestätigen diese Autoren ebenfalls, daß Tuberkelbacillen die unverletzte Schleimhaut invadieren können. Das gleiche gilt besonders auch für Typhus und Cholera, während für eine Reihe anderer Infektionserreger, z. B. Bacterium coli, Streptokokken, Staphylokokken, Tetanus im Gegensatz hierzu die völlig unverletzte Darmschleimhaut undurchdringbar ist. Wir sehen also bereits aus diesen kurzen Bemerkungen, daß der Schutz, den das unverletzte Integument des Körpers gegenüber dem Eindringen gewisser Mikroorganismen bietet, durchaus kein absoluter gegenüber allen Infektionsstoffen ist. Wie sehr daher selbst allerleichteste Schädigungen der Epithelbekleidung unter diesen Umständen das Eindringen von Mikroorganismen erleichtern, liegt auf der Hand.

Für eine Reihe von Infektionserregern genügt es nun aber noch nicht, daß sie an irgendeiner beliebigen Stelle des Körpers eindringen, um ihre spezifische Infektion auslösen zu können. Vielmehr müssen diese an ganz bestimmten Stellen des Körpers Fuß fassen, um die Krankheit hervorzurufen. Wir drücken dies dahin aus, daß sie *bestimmter Eingangspforten bedürfen*. So vermögen, um nur einige Beispiele zu geben, der Typhusbacillus und der Choleravibrio nur vom Darm aus Typhus und Cholera zu erzielen, ihre Eingangspforte muß stets der Magendarmkanal sein. Andererseits vermag der Tetanusbacillus nie vom Darm aus Tetanus hervorzurufen. *Andere Bakterienarten sind dagegen an keine bestimmte Eingangspforte gebunden.* Sie können, ganz gleichgültig, wo sie eingedrungen sind, ihre spezifische Infektion auslösen. Dies gilt beispielsweise vom Tuberkelbacillus, der ebensogut von der Haut aus wie vom Darm, Respirations-, Urogenitalapparat her tuberkulöse Infektion erzielen kann. Dasselbe ist beim Milzbrandbacillus der Fall. Worauf diese scharfen biologischen Unterschiede verschiedener Körperstellen einzelnen Bakterienarten gegenüber beruhen, ist noch nicht exakt ergründet. Es muß sich dabei um *feinste biologische Differenzen der betreffenden Zellen und Säfte handeln*, die individuell nach Alter und anderen Momenten schwanken können. So sehen wir aus den Versuchen von Thomas[29], Metschnikoff[30], Issaeff & Kolle[31], daß der Choleravibrio bei ganz jungen Kaninchen von der Darmschleimhaut aus eine echte tödliche infektiöse Choleraerkrankung hervorzurufen vermag, was bei älteren Tieren nicht mehr gelingt. Auch individuell müssen derartige feinste

Differenzen in der biologischen Funktion der Organe vorhanden sein, wenn wir beobachten, daß nicht allzu selten Individuen, welche der Cholera- oder Typhusinfektion ausgesetzt waren, die Keime in ihrem Darm beherbergen und ausscheiden, ohne daß sie erkranken. Am nächsten liegt nach unseren heutigen Kenntnissen und Anschauungen zur Erklärung hierfür die Annahme, daß in diesen Fällen das betreffende Organ, z. B. der Darm, über bestimmte bakterienfeindliche Kräfte verfügt, welche das Eindringen der betreffenden Keime in das Gewebe des Organs nicht gestatten, eine Annahme, die durch den Nachweis Conradis[32], daß die einzelnen Organe resp. Organzellen bei ihrer Autolyse bakterizide Substanzen frei werden lassen, welche sich den einzelnen Bakterienarten gegenüber verschieden verhalten, eine gewisse experimentelle Stütze erhalten hat. Indessen sind wir vorläufig in diese Fragen des biologischen und biochemischen Verhaltens der einzelnen Körperorgane gegenüber Mikrorganismen, sowie in die dabei auftretenden individuellen Alters- und Rassenunterschiede experimentell noch so wenig tief eingedrungen, daß hier nur darauf hingewiesen werden soll.

Besonders Wert wurde früher auf die sogen. Symbiose verschiedener Bakterienarten zwecks Zustandekommen der Infektion gelegt. Man nahm an und glaubte, dies experimentell stützen zu können, daß viele Bakterienarten auf die gleichzeitige Anwesenheit bestimmter anderer Arten angewiesen seien, um infizieren zu können, daß also gleichzeitig die Anwesenheit einer bestimmten zweiten Bakterienart die Infektiosität der ersteren erhöhe. Wir werden diesen Punkt bei dem Kapitel der Mischinfektion ausführlich besprechen.

Hat nun ein Infektionserreger alle für sein Eindringen in das lebende Gewebe nötigen günstigen Umstände gefunden, so ist auch damit das Ausbrechen der betreffenden Infektionskrankheit noch nicht entschieden. Damit krankhafte Symptome seitens Mikroorganismen entstehen, müssen diese in gewisser Menge im Organismus vorhanden sein, sie müssen sich also bis zu einem gewissen Grade vermehren. Diese Eigenschaft, sich im lebenden menschlichen oder tierischen Organismus spontan von einzelnen Individuen bis zu der zur Auslösung von Krankheitserscheinungen nötigen Menge vermehren zu können, stellt das eigentliche Charakteristikum der pathogenen infektiösen Bakterien, i. e. der Parasiten gegenüber den in der Natur vorhandenen, an Zahl weit überwiegenden, nicht pathogenen Mikroorganismen, den Saprophyten, dar. Denn die Möglichkeit, krankhafte Symptome beim Menschen oder Tiere hervorzurufen, ist kein strenges Unterscheidungsmerkmal, da man auch mit Saprophyten, z. B. Heubacillen, wenn man sie in großen Mengen injiziert, an der Injektionsstelle Entzündung und als allgemeine Reaktion Fieber erzielen kann. Das Protoplasma aller Bakterienarten, also auch der Saprophyten, hat nämlich die Fähigkeit, im Gewebe von Warmblütern Entzündung hervorzurufen (s. u.). Aber in diesem Falle, wenn es sich um die Einführung von Saprophyten handelt, müssen wir dann die Bakterien von vornherein in solcher Menge injizieren, daß schon die Anzahl der abgestorbenen Individuen zur Auslösung der lokalen und allgemeinen Reaktion genügt. Denn es tritt seitens der Heubacillen, wie überhaupt aller Saprophyten, im lebenden Organismus spontan nicht nur keine Vermehrung, sondern sofort nach der Injektion beginnend, ein fortwährendes Absterben

und Verminderung derselben ein (Wyssokowitsch[33]). Daß auch die Produkte anderer Saprophyten, so der Fäulnisbakterien, krankhafte Symptome an Tier und Menschen auslösen können, wenn sie in genügender Anzahl einverleibt werden, ist eine seit Panum[34] bekannte Tatsache. Also das wesentliche Charakteristikum der pathogenen infektiösen Bakterien gegenüber den Saprophyten de Barys ist die Fähigkeit der Vermehrung im lebenden Organismus.

Indessen steht der lebende Organismus dieser Vermehrung der eingedrungenen Infektionserreger und der Wirkung ihrer Gifte nicht wehrlos gegenüber. Er besitzt angeborene antitoxische und antiinfektiöse Schutzkräfte in seinen Zellen und Körpersäften, die sich der Vermehrung der eingedrungenen Mikroorganismen entgegenstellen. In betreff der Einzelheiten verweisen wir auf die Kapitel: Natürliche Resistenz, sowie Disposition. Diese Kräfte müssen erst überwunden werden, ehe die Vermehrung der Bakterien sich vollziehen kann. Die Schnelligkeit und Intensität der zur Auslösung pathologischer Symptome nötigen Vermehrung der eingedrungenen Keime hängt nun von verschiedenen Umständen ab. Einerseits kommen hierfür die soeben angedeuteten angeborenen Hinderniskräfte des Organismus in Betracht, welche individuell ungemein schwanken und einen Hauptanteil dessen ausmachen, was wir als persönliche Disposition bezeichnen. Andererseits kommt hierfür die Menge der von vornherein mit dem infizierenden Materiale eingebrachten Keime, sowie deren Vitalität, d. h. ihre Wachstumsenergie und ihre Fähigkeit, spezifische Gifte zu produzieren, mit anderen Worten, ihre Virulenz in Betracht. Wir werden über den Einfluß dieser Faktreon auf die Infektion noch weiter unten zu sprechen kommen.

Haben nunmehr die invadierten Mikroorganismen ihre zum Zustandekommen der Infektion nötige Menge im Gewebe erreicht und ihre spezifischen Schädigungen der Körperzellen hervorgebracht, dann erst beginnt der Ausbruch der Krankheit. Wir sehen somit aus dieser Darlegung klar, daß von dem Momente des Eindringens der Mikroorganismen bis zum Ausbruche der Krankheitserscheinungen eine gewisse Zeit vergehen muß. Dieses Stadium nennen wir die Inkubation.

Das Inkubationsstadium hängt in seiner Länge, wie wir uns leicht im Tierversuch überzeugen können, auf das innigste einerseits mit der eingebrachten Menge des Infektionsstoffes, mit der Virulenz desselben, sowie mit dem Ort, wo die Infektionserreger eingedrungen sind, andererseits mit den Widerstandskräften desselben gegen die Schutzvorrichtungen des Wirtsorganismus zusammen. Auf diesen letzteren Punkt wurde erst in neuerer Zeit die Aufmerksamkeit gelenkt durch die Arbeiten von Bail, Wassermann und Citron über die Aggressinfrage (siehe unten). Von der großen Rolle, die die Menge der eingedrungenen Keime spielt, kann man sich leicht experimentell überzeugen. Nehmen wir hierfür als Beispiel Tetanusbacillen, so können wir experimentell durch Abstufen der eingeführten Tetanusbacillenmenge es leicht erreichen, daß eine Maus erst am 5. oder 6. Tage die ersten Krankheitserscheinungen zeigt. Erhöhen wir die infizierende Dose, so sind schon am folgenden Tage die schwersten Krankheitssymptome vorhanden. Auch der Ort, woselbst die Mikroorganismen zuerst in den Körper eingedrungen sind, hat bei manchen Infektionen einen bedeutenden Einfluß auf die Inkubation. Ganz besonders ist dies bei manchen Infektionserregern der Fall, welche in einem bestimmten

Organ Fuß fassen müssen, um ihre spezifische Krankheit auszulösen, also z. B. beim Wutvirus oder dem Tetanus, die beide im Zentralnervensystem sich fixieren müssen, um ihre Krankheit auszulösen. Je näher die Eintrittspforte dem Zentralnervensystem liegt, desto rascher brechen bei diesen Affektionen die ersten Krankheitssymptome aus. Daher ist bei Bißverletzungen seitens wutkranker Tiere am Kopfe der Inkubation gewöhnlich eine kürzere als bei Verletzung an den unteren Extremitäten, offenbar weil das Virus im ersteren Falle einen weit kürzeren Weg zu seinem spezifischen Organe zurückzulegen hat. Für den Tetanus zeigten experimentell Roux & Borrel[35] das gleiche, indem bei direkter Einbringung von Tetanusvirus in das Zentralnervensystem die Inkubation bedeutend abgekürzt wird. Auch bei direkter Einimpfung von Bakterien in die Blutbahn oder in die großen serösen Höhlen erfolgt bei den meisten Infektionserregern rascher der Ausbruch der Symptome, wird also die Inkubation abgekürzt, indem bei diesem Infektionsmodus einerseits wichtige Widerstände für die Vermehrung der Infektionserreger, wie das Lymphdrüsensystem, das bei der subkutanen Injektion vor dem Uebergang der Keime in das Blut erst überwunden werden muß, ausgeschaltet wird. So fand Halban[36], daß bei subkutaner Injektion die eingebrachten pathogenen Keime stets zuerst in den regionären Lymphdrüsen nachzuweisen sind. Andererseits ist bei der direkten Einimpfung der Infektionserreger in das Blut die Verbreitung und der Weitertransport der Keime in entferntere Organe mittelst der Blutzirkulation naturgemäß sehr beschleunigt. Daß die Virulenz der Mikroorganismen, d. h. einerseits ihre Wachstums- und Vermehrungsenergie, andererseits ihre Fähigkeit, giftige Produkte, Toxine, zu bilden, eine sehr große Rolle bei der Schnelligkeit des Ausbruches der ersten Symptome bildet, ist ohne weiteres einleuchtend. Dies geht so weit, daß wir aus der Länge der Inkubation, beispielsweise bei Tetanus des Menschen im Anschluß an eine Verletzung, einen direkten Rückschluß auf die Schwere der Infektion in dem betreffenden Falle machen. So hält Rotter[37] alle Tetanusfälle, bei denen die Inkubation weniger als 10 Tage beträgt, von vornherein für sehr schwere Fälle. Indessen dürfen wir dies nicht für andere Infektionen verallgemeinern, denn Roger[38], der das Verhältnis zwischen Dauer der Inkubation und Schwere der Infektion bei zahlreichen Fällen von Erysipel, die sich direkt an eine Verwundung anschlossen, verfolgt hat, konnte keine Uebereinstimmung zwischen Kürze der Inkubation und Schwere des Infektionsverlaufes konstatieren. Es ist also nach dem, was hier gesagt wurde, leicht erklärlich, daß die Inkubation bei ein- und derselben Infektion keine ganz bestimmte Zeit hat, sondern daß sie innerhalb gewisser Grenzen schwanken kann. Vergleichen wir hingegen die gewöhnlichen Inkubationszeiten der verschiedenen Infektionserreger beim Menschen untereinander, so ergeben sich hier die allergrößten Unterschiede, welche auf das innigste mit den biologischen Eigenschaften des betreffenden Mikroorganismus im lebenden Körper zusammenhängen. So können nach der Infektion mit einem besonders virulenten Streptococcus die ersten Symptome der septischen Erkrankung bereits am nächsten Tage ausgesprochen sein, während andererseits die Inkubation bei Lepra nach sicheren Beobachtungen sich über Jahre erstrecken kann.

Ist das Inkubationsstadium überwunden, dann beginnt der Infektionsverlauf, der durch die Wirkungen der Mikroorganismen im lebenden Körper bedingt ist. Die Wirkungen der Infektionserreger im lebenden Organismus können wir einteilen in lokale und allgemeine Wirkungen. Was zunächst die Frage angeht, wie überhaupt pathogene Mikroorganismen ihre krankhaften Störungen ausüben, so hat man schon frühzeitig die mechanische Aktion eines Mikroorganismus von der Wirkung durch gelöste Stoffe, also Gifte, auseinandergehalten. Bei den früheren Beispielen von Parasiten, den größeren Tieren, Eingeweidewürmern, Milben usw. spielt allerdings die durch das Eindringen der Parasiten gesetzte mechanische Störung eine gewisse Rolle, obwohl wir heute sogar von diesen größten Vertretern der Parasiten, so beispielsweise dem Bothriocephalus, den Trichinen und dem Anchylostomum duodenale neben der eigentlich mechanischen Wirkung auch gleichzeitig sicher eine Wirkung durch sezernierte giftige Stoffe annehmen müssen.

Gelingt es doch, wie Tallquist [39] gezeigt hat, durch Injektion und Verfütterung der Substanzen, die die Produkte des Bothriocephalus latus darstellen, im Tierversuch Anämien schwerster Art zu erzeugen. Auch die Natur dieser giftig wirkenden Stoffe kennen wir jetzt. Es handelt sich um toxinartige Substanzen, welche durch ein Lipoid von bekannter chemischer Konstitution, das Lezithin, in eine Verbindung übergeführt werden, die als ein äußerst stark wirkendes Hämolysin charakterisiert ist. Diese Substanzen werden als Toxolezithide bezeichnet. Morgenroth und Reicher [40] konnten dann zeigen, daß die Fähigkeit, Anämien zu erzeugen, den in vitro hämolytisch wirkenden Substanzen des Bothriocephalus latus zukommt, weiterhin daß Cholestearin imstande ist, in vitro diese Hämolyse zu hemmen und im Tierversuch die Anämie zu verhüten. Hämolytische Substanzen als Träger der Giftwirkung tierischer Parasiten sind ferner noch gefunden bei Echinokokken, Anchylostomen, Sarcosporidien und Trypanosomen (Landsteiner-Raubitschek [41]). Dieses Trypanotoxin, das auch von Leber [42] nachgewiesen ist, verursacht nach Laveran [43] schwere Gewebsveränderungen, besonders bei der Schlafkrankheit.

Am klarsten geht indessen die Allgemeinwirkung auch dieser größten Parasiten, wie Echinokokken, Tänien etc. daraus hervor, daß man in neuester Zeit mit Hilfe der Komplementbindung in dem Serum der infizierten Personen spezifische Reaktionsprodukte gegen die Parasiten nachweisen konnte (s. die betr. Kapitel in den späteren Bänden). Auch bei den zuerst entdeckten Infektionserregern der Gruppe der Bakterien, die nach der Entdeckung der Kochschen Methodik experimentell in vivo studiert wurden, dem Milzbrand und der Mäuseseptikämie, konnte das mechanische Moment angesichts der ganz ungemein starken Verbreitung dieser Infektionserreger im Blutgefäßsystem mancher Tiere noch besonders in Betracht gezogen werden. Es konnte bei diesen Infektionen die bloße Anwesenheit von vielen Tausenden von Bakterien, also Fremdkörpern, in allen Kapillaren als solche, bereits als genügend und ausschlaggebend für das Krankheitsbild angesehen werden. Im Laufe der sich an diese ersten Kochschen Funde anschließenden Entdeckungen wurden indessen sehr bald spezifische Infektionserreger, so der Tuberkel-, der Diphtherie-, der Rotz-, der Tetanus-, der Typhusbacillus, der Choleravibrio usw. ge-

funden, bei welchen das mechanische Moment, die Auffassung der Bakterien als Fremdkörper, welche einfach durch ihre Anwesenheit und gewissermaßen mechanische Wirkung auf Gewebe und Zirkulation wirken, nicht mehr annähernd die schwere und allgemeine Fernwirkung dieser Infektionserreger im Organismus erklären konnte. Hier war man von vornherein gezwungen, eine Wirkung von gelösten Stoffen der eingedrungenen Mikroorganismen, also Gifte anzunehmen. Robert Koch[44] postulierte daher bereits in der ersten Cholerakonferenz zum Verständnis des Choleraprozesses die Anwesenheit eines von den Choleravibrionen gelieferten spezifischen Choleragiftes und spricht sich hierüber sehr klar aus. Erst im Jahre 1888 gelang es indessen Roux & Yersin[45], mit Sicherheit die Existenz eines spezifischen Bakteriengiftes, das die gleichen Krankheitssymptome wie die betreffenden lebenden Bakterien hervorbringt, unzweideutig darzutun. Es war dies das Diphtheriegift, und mit Recht bezeichnet v. Behring (a. a. O.) diese Entdeckung als „den Beginn einer neuen Aera, welche durch die Auffassung der infektiösen Krankheitsprozesse als Reaktion auf die Giftwirkung belebter Organismen charakterisiert wird“. In der Tat bedeutet die Entdeckung des Diphtheriegiftes, der bald diejenige des Tetanusgiftes durch Kitasato[46] folgte, eine der wichtigsten Etappen in unseren Kenntnissen über das Wesen der Infektion. Von hier ab wissen wir exakt und können es beweisen, daß, wie es spezifische lebende Infektionserreger, so auch diesen entsprechende und nur ihnen angehörende spezifische Gifte gibt, welche bei dem Lebensprozesse der betreffenden Bakterien entstehen. Damit war die Rolle der Bakteriengifte bei den infektiösen Krankheitsprozessen, die bis dahin nur supponiert wurde, bewiesen (das Nähere über Bakteriengifte s. Kap. Bakteriengifte). An die Stelle der früheren Auffassung trat nunmehr die Erkenntnis, daß die Bakterien Giftproduzenten sind und daß ihre Wirkungen vermittelst ihrer spezifischen Gifte zustande kommen. Jede Infektion hat also eine Intoxikation im Gefolge, beide sind klinisch nicht voneinander zu trennen. Allerdings ist es uns bisher nicht gelungen, für alle pathogenen Mikroorganismen die Existenz eines spezifischen Giftes durch Untersuchungen an Reinkulturen in künstlichen Nährböden einwandsfrei nachzuweisen. Wir dürfen nie vergessen, wie ungeheuer verschieden die Bedingungen der Giftbildung für Milzbrandbacillen und andere Bakterien bei ihren Lebensprozessen in den komplizierten Eiweißsubstanzen des lebenden Organismus gegenüber den Stoffen sind, die wir ihnen in unseren Kulturmedien bieten. In dieser Beziehung bestehen so große Unterschiede und unsere Methoden für die Darstellung dieser labilen Stoffe sind noch so wenig ausgebildet, daß hier mit Recht der Satz gilt: ein positives Ergebnis berechtigt zu einem Schlusse, ein negatives indessen nicht. Und wenn wir daher seitens irgendeines Bakteriums schwere lokale und allgemeine krankhafte Wirkungen finden, ohne daß die gewaltige Zahl der Bakterien an sich uns diese Wirkung erklären könnte, so daß also ein Mißverhältnis zwischen Schwere der Wirkung und Anzahl der lebenden Bakterien besteht, so dürfen wir heute nach Analogie mit anderen Infektionserregern, deren spezifische Gifte wir bereits kennen, auch bei diesen ohne weiteres auf Giftwirkung schließen, selbst wenn uns aus irgendwelchen Gründen der direkte Nachweis dieser Gifte bisher noch

nicht gelungen ist. Wenn wir also z. B. sehen, daß ein Mensch an Milzbrand stirbt, und wir Mühe haben, im Blute oder den Geweben einige wenige Milzbrandbacillen nachzuweisen, wie dies z. B. auch bei der Infektion mit Milzbrand bei weißen Ratten bisweilen der Fall ist, so gehen wir sicher nicht fehl mit der Annahme, daß der Milzbrand im Organismus des Menschen und der Ratten ein spezifisches Gift zu bilden vermag, wenngleich wir es in Kulturen oder im Organismus mit unseren bisherigen Methoden noch nicht nachzuweisen vermochten. Und was hier für den Milzbrand gesagt ist, gilt in gleicher Weise für andere Bakterien, so daß also die Wirkung der spezifischen Gifte die größte Bedeutung im Bilde einer Infektion besitzt.

Allerdings ist es nun unrichtig, in das Extrem zu verfallen und alle Krankheitssymptome im Gefolge einer Infektion ausschließlich nur als Reaktion des lebenden Gewebes auf die Einfuhr von Giften zu betrachten, das mechanische Moment der Anwesenheit von Bakterien aber ganz zu vernachlässigen. Wer einmal Gehirnschnitte von manchen an tropischer Malaria Verstorbenen durchmustert und gesehen hat, wie hier bisweilen die Kapillaren ganzer Bezirke durch die Parasiten völlig ausgefüllt und gesperrt sind, der wird in solchen Fällen der rein mechanischen Wirkung einer solchen Zirkulationsbehinderung in lebenswichtigsten Organen doch nicht jeden Einfluß auf die im Verlaufe dieser Infektion aufgetretenen Krankheitssymptome absprechen. Auch sonst gibt es Beispiele genügend, bei denen wir der rein physikalischen Anwesenheit der Mikroorganismen an Zentren der Lebenstätigkeit selbst ohne Mitwirkung gelöster Gifte eine sehr verderbliche Wirkung zuschreiben müssen, so daß wir also nicht berechtigt sind, trotz der einwandsfrei nachgewiesenen Hauptrolle der Gifte die direkt parasitäre Aktion der Mikroorganismen bei der Gesamtauffassung des Infektionsprozesses völlig zu vernachlässigen.

Was nun die Verbreitung der eingedrungenen Mikroorganismen im Körper angeht, so kann sich diese in den allerengsten und allerweitesten Grenzen halten. Wir können in bezug auf die Wachstumsenergie und die Art der Verbreitung der Mikroorganismen im infizierten Körper verschiedene Typen unterscheiden. Es sei indessen schon hier bemerkt, daß durchaus nicht jede Mikroorganismenspecies sich nach einem bestimmten Typus im Organismus in bezug auf Ausbreitung verhält, sondern daß hier bei der einzelnen Art große Schwankungen vorkommen, worauf wir noch zu sprechen kommen werden. In großen Zügen können wir indessen folgende Kategorien in bezug auf Wachstum und Ausbreitung der Bakterien im Körper unterscheiden.

1. Die Bakterien vermögen überhaupt im lebenden Organismus nicht zu wachsen, sie nehmen im Gegenteil vom Augenblick des Eindringens in denselben an Zahl ab. Dies sind die Saprophyten, deren raschen Untergang in dem Blute des lebenden Organismus Traube & Gscheidlen [47] und Wyssokowitsch [48] zeigten. Derartige Bakterien können also für den betreffenden Organismus niemals infektiös wirken, wohl aber können sie indirekt durch ihre giftigen Leibessubstanzen oder durch die Stoffumsetzungen, deren sie

in gewissen Nährsubstraten fähig sind, trotzdem pathogene Wirkungen beim Menschen hervorrufen. So sind, um ein Beispiel hierfür zu nennen, die gewöhnlichen Fäulnisbakterien nach den Untersuchungen von Traube & Gscheidlen nicht infektiös, aber trotzdem vermag eine faulende Flüssigkeit, in der diese Bakterien gewachsen sind und ihre Produkte sich angesammelt haben, wie wir schon eingangs erwähnten, nach Panum und vielen anderen Untersuchern schwere pathogene Störungen im Organismus auszulösen. Ja, auch in der Pathologie des Menschen müssen wir mit solchen indirekten pathogenen Wirkungen der nicht infektiösen Saprophyten rechnen, so bei der Resorption von Stoffen der Darmfäulnis, ein Punkt, der besonders von Bouchard [49], Albu [50] und anderen Verfechtern der Autointoxikation vom Darm aus in den Vordergrund gestellt wird.

2. Im Gegensatz zu dieser Klasse von Bakterien stehen nun die uns hier vorzüglich interessierenden Mikroorganismen, welche sich im Körper vermehren können, die infektiösen Mikroorganismen. Bei diesen können wir in bezug auf Ausbreitung und Wachstum folgende Typen unterscheiden:

a) Die Bakterien bleiben auf die nächste Umgebung ihrer Eintrittspforte beschränkt. Derartiges sehen wir am typischsten am Tetanus, welcher regelmäßig nur in der nächsten Umgebung der infizierten Wunde wächst, trotzdem aber infolge seines spezifischen Giftes, das in die Zirkulation kommt, die schwersten Allgemeinerscheinungen und fast keine lokalen Erscheinungen am Orte der Infektion selbst macht. Auch bei anderen Infektionserregern können wir eine derartige Lokalisation auf die nächste Umgebung ihres primären Herdes beobachten, so seitens der Tuberkelbacillen beim Leichentuberkel, seitens der Staphylokokken beim Furunkel, seitens der Streptokokken bei Abszessen usw. Dies ist indessen bei diesen Mikroorganismen nun nicht die Regel wie bei den Tetanusbacillen, sondern dann handelt es sich hier um eine lokalisiert gebliebene Infektion, die in den mannigfachsten Ursachen, geringer Anzahl, geringer Virulenz der Bakterien, Widerstand seitens des invadierten Organismus (siehe später) ihre Begründung hat. Denn diese gleichen Bakterienarten können in anderen Fällen, wie wir sehen werden, die weiteste Verbreitung zeigen. Hier ist also die beschränkte Verbreitung im Organismus keine konstante biologische Eigenschaft wie beim Tetanusbacillus, sondern eine hauptsächlich durch besondere Widerstandsverhältnisse im lebenden Organismus bedingte Sache. Dementsprechend bedeutet bei derartigen Mikroorganismen, welche für gewöhnlich sich weit im Organismus verbreiten können, die Lokalisation den geringsten und ungefährlichsten Grad der Infektion, während beim Tetanusbacillus, bei dem die Lokalisierung die Regel ist, diese infolge der gewaltigen Giftproduktion der Bacillen keinerlei Einfluß auf die Schwere der allgemeinen Symptome hat. Dementsprechend zeigt sich ferner bei derartigen Infektionserregern der erste Grad einer erlangten Immunität darin, daß sie keine allgemeine, sondern nur mehr eine lokale Infektion hervorrufen können. Sehr häufig tritt diese Lokalisation der Infektionserreger nicht sogleich am Orte des Eindringens der Mikroorganismen ein, sondern erst in den nächstgelegenen Lymphdrüsen. Derartiges sehen wir am häufigsten bei den Tuberkelbacillen, die ungemein oft in den Bronchialdrüsen ein lokalisiert bleibendes Wachstum entfalten. So fanden Spengler [51]

sowie Neumann[52] bei ihren Untersuchungen in einem gleichen Prozentsatz der Fälle bereits bei Kindern sehr häufig lokalisierte Bronchialdrüsentuberkulose.

b) Die Bakterien zeigen im invadierten Organismus fortschreitendes Wachstum und Ausbreitung. Diese Ausbreitung kann erfolgen:

α) durch Wandern des infektiösen Prozesses in contiguo. Derartiges sehen wir sehr häufig, so bei den Influenzabacillen, die durch Fortwuchern im Epithel des Respirationstractus zuerst eine Laryngotracheitis, dann eine Bronchitis, endlich eine Pneumonie erzeugen. Ferner ist die Ausbreitung in contiguo, das „Wandern", eine sehr häufige biologische Eigenschaft der Streptokokken. Wir sehen dies beim Erysipel, bei der Phlegmone, bei gewissen Bronchopneumonieen, bei welchen Streptokokken die Ursache sind (Finkler[53], A. Wassermann[54]). Auch die Choleravibrionen verbreiten sich als typische Epithelparasiten des Darmes in contiguo. Bisweilen wird bei dieser Ausbreitung in contiguo bei den aszendierenden oder deszendierenden infektiösen Prozessen ein ganzer Abschnitt von der Infektion übersprungen, wenn er aus besonderen Ursachen dem Wachstum der betreffenden Bakterienart ungünstige Momente setzt. So sehen wir bei der aszendierenden Gonorrhöe der Frau, also bei der Ausbreitung der Gonokokken in contiguo, die mit Plattenepithel ausgerüsteten Teile des Urogenitalapparates übersprungen werden. Auch die Pneumokokken gehören zu denjenigen Bakterienarten, welche sich häufig in contiguo ausbreiten, ebenso wie die Tuberkel- und Leprabacillen. Neben dieser Verbreitung der Mikroorganismen können wir als weitere Hauptkategorie

β) die Verbreitungsart durch Metastasen nennen. Bei dieser Verbreitungsart entstehen mehr oder weniger allgemein verbreitete Herde, ausgehend von einem primären Herd. Derartig ist die Ausbreitung bei den pyämischen Streptokokken- und Staphylokokkenaffektionen. Bei der Lues findet vom Primäraffekt regelmäßig eine Verbreitung der Spirochäten durch Metastasen statt. Dieselben sind, wie Impfversuche A. Neissers[55] auf Affen ergaben, schon kurz nach der Infektion in den Organen nachzuweisen. Die Keime gelangen dabei in der Regel auf dem Wege des Lymphstromes in die Blutbahn und werden alsdann in die verschiedensten Organe verschleppt, woselbst sie sekundäre Herde erzeugen. Besonders häufig werden auf diesem Wege Bakterien auf den Herzklappen festgehalten und erzielen dort infektiöse Veränderungen. Auf diese Weise kann es dann zu infektiösen Embolien kommen. Auch die Tuberkel-, Lepra-, Pest-, Rotzbacillen, sowie die Pneumokokken u. a. m. verbreiten sich häufig auf dem Wege der Metastasen. Erfolgt bei den Tuberkelbacillen eine plötzliche allgemeine metastatische Verbreitung im Gesamtorganismus, so nennen wir dies akute Miliartuberkulose, ein Vorgang, der besonders von C. Weigert eingehend studiert wurde (siehe Kapitel: Tuberkulose). Bei chronisch verlaufenden Infektionen erfolgt diese metastatische Verbreitung meistenteils innerhalb langer Zwischenräume in sogenannten Schüben. Derartiges sehen wir bei der Ausbreitung der Leprabacillen. Es kommen hier von Zeit zu Zeit Leprabacillen in die Blutbahn und im Anschluß daran erfolgt dann eine Aussaat an neuen, entfernten Stellen und damit das Entstehen neuer lepröser Herde. Auch der Typhusbacillus

gehört zu denjenigen Mikroorganismen, die auf dem Wege der Metastase vom primären Sitz aus im Organismus sich verbreiten. Abgesehen von dem regelmäßigen Vorhandensein von Typhusbacillen in den Mesenterialdrüsen, der Milz und dem Knochenmark (Quincke[56], Busch[57]) wissen wir besonders durch die Arbeiten von Neuhaus[58], Thiemisch[59], Singer[60], Neufeld[61], daß wir auch die Roseolen als echte metastatische Prozesse des Typhusbacillus aufzufassen haben. Dasselbe gilt von den übrigen Herden, in welchen wir den Typhusbacillus bisweilen finden, so in den Nieren, Lungen usw.

Zu der metastatischen Verbreitungsart von Bakterien möchten wir auch die sehr häufig vorkommenden Fälle rechnen, in welchen durch mechanische Momente die Infektionserreger verschleppt werden und es so zur Infektion neuer Teile des Organismus kommt. So die Ausbreitung von Keimen mittelst des respiratorischen Luftstromes innerhalb des Respirationstractus. Hat doch Nenninger[62] unter Flügge's Leitung nachgewiesen, daß selbst Luftströme von sehr unbedeutender Intensität Bakterien aus der Mundhöhle nach der Lunge verschleppen können. Ferner gehört hierher die Verbreitung von Keimen innerhalb der Lungen durch Aspiration von einem bestehenden Lungenherde aus in neue Bezirke der Lungen. Das mechanische Moment spielt weiterhin eine große Rolle bei der Ausbreitung der Tuberkulose, indem verschlucktes tuberkelbacillenhaltiges Sputum zur Verschleppung der Infektion nach dem Darm führt, andererseits ausgehustetes Sputum beim Vorbeipassieren den Larynx oder Pharynx infiziert, und andere Beispiele mehr. Auch der Gewebsdruck, unter dem die Mikroorganismen stehen, ist für das Fortschreiten mancher Infektionen von Wichtigkeit. So sehen wir, daß durch Aufhebung des Druckes infolge Inzisionen oder Drainage eine bis dahin im Fortschreiten begriffene Infektion zum Stillstand kommt.

Als dritte Hauptkategorie der Verbreitungsweise von Mikroorganismen im Körper können wir

γ) die septikämische Form der Infektion unterscheiden. Es ist dies derjenige Infektionstypus, bei welchem die Infektionserreger sich im gesamten Blutgefäßsystem verbreiten und innerhalb desselben sich vermehren. Beim Menschen sehen wir dies vornehmlich bei schweren Streptokokkeninfektionen und seltener bei Staphylokokken-, Pneumokokken-, Milzbrand- und Pestinfektion. (Berichte der deutschen Pestkommission, der österreichischen Pestkommission.) Auch das Recurrensfieber Trypanosomiasis und die Malaria sind nach dieser Definition als Septikämieen zu bezeichnen, da bei ihnen ebenfalls regelmäßig die spezifischen Infektionserreger sich im Blute vermehren. In einzelnen Fällen können indessen auch andere Infektionserreger, bei denen wir gewöhnlich einen septikämischen Verlauf nicht zu sehen gewohnt sind, richtige Septikämie erzeugen. So beschreibt Banti[63] eine durch Kultur aus der Leiche sichergestellte Septikämie infolge des Typhusbacillus mit massenhafter Anwesenheit von Typhusbacillen im Blute und allen Organen ohne eigentliche Lokalaffektion im Gewebe. Alessandro[64] beschrieb eine derartige Septikämie seitens Bacterium coli. Damit eine Bakterienkrankheit septikämisch verlaufen kann, ist vor allem nötig, daß die normalen bakteriziden Kräfte des Blutes infolge der Infektion aufgehoben sind, da ja die Septikämie, wie gesagt, ein Wachstum der

Bakterien im Blute voraussetzt. Besonders geneigt zu septikämischem Verlauf vieler Infektionen sind eine Reihe unserer gewöhnlichen zu den Experimenten verwendeten Laboratoriumstiere. So verlaufen bei Mäusen und Kaninchen die Infektionen mit genügend virulenten Pneumo-, Streptokokken, Tetragenus und mit Milzbrand regelmäßig als typische Septikämie.

Früher wurde besonders unter dem Einflusse von Lister und Pasteur, die in ihren Studien auf eine gewisse Aehnlichkeit der Infektions- und Fäulnisprozesse hinwiesen, der Begriff der Sepsis (Blutvergiftung) auf alle möglichen mit schweren, allgemeinen Vergiftungserscheinungen einhergehenden Infektionen angewendet. Es ist daher gut, hier nochmals darauf hinzuweisen, daß wir heute unter Septikämie ausschließlich die oben charakterisierte Infektionsform verstehen.

Wir verstehen bei dem Ausdrucke „septisch" bakteriologisch heute stets die Ausbreitung und das Wachstum von Bakterien, gewöhnlich Streptokokken, im Blute. Tavel & Kocher[65] haben statt dessen den Namen Bakteriämie und für die Fälle, wo eine Vergiftung des Blutes durch spezifische Gifte stattfindet, wie bei Tetanus und Diphtherie, den Ausdruck Toxinämie vorgeschlagen.

Das zeitweilige Vorkommen von Infektionserregern im Blute, wie wir es bei der metastatischen Verbreitung der Infektionserreger kennen gelernt haben, ist noch keine Septikämie. Denn hier ist das Blut einfach Transportmittel für Bakterien nach anderen Organen. Zur Septikämie gehört aber im bakteriologischen Sinne die Vervielfältigung der Keime im Blute. Kombiniert sich Septikämie mit Pyämie, so nennen wir dieses Septikopyämie.

Diese soeben unterschiedenen Haupttypen der Ausbreitung von Mikroorganismen im lebenden Organismus werden, wie schon oben erwähnt, durchaus nicht in jedem Falle von den einzelnen Bakterienspecies eingehalten, vielmehr kommen die allermannigfachsten Uebergänge und Kombinationen im einzelnen Infektionsfalle zwischen diesen Kategorien vor. So bleibt, um ein Beispiel zu geben, der Gonococcus in der Mehrzahl der Fälle auf die Urethralschleimhaut lokalisiert, in einer anderen Zahl von Fällen breitet er sich in contiguo nach anderen Organen aus, in einer dritten Serie kommt die metastatische Ausbreitung auf dem Blutwege hinzu, so daß er selbst aus dem Blute und den Herzklappen gewonnen werden konnte (v. Leyden & Michaelis[66] und M. Wassermann[67]). Das gleiche gilt von den Streptokokken und anderen Bakterienarten. Wovon diese verschiedene Ausbreitung abhängt, dafür lassen sich allgemein gültige Gesetze nicht aufstellen. Es handelt sich dabei stets um besondere Eigentümlichkeiten, die im einzelnen Falle eine Rolle spielen, und zwar kommen hierfür einerseits die Infektionserreger, andererseits der invadierte Organismus in Betracht. Seitens des Infektionserregers spielen die Menge und Virulenz, seitens des Organismus die Eingangspforte und eine große Reihe von individuell verschiedenen anatomischen und biologischen Faktoren, welche wir in ihrer Gesamtheit als Disposition bezeichnen (siehe später), eine Rolle. So ist es im Experimente leicht nachzuweisen, das ein wenig virulenter Milzbrand bei Kaninchen eine lokale Affektion erzeugt, ein voll virulenter dagegen von dem Orte der Infektion aus in die Blutbahn einwandert und eine Septikämie hervorruft. Selbst Syphilisspirochäten, für welche Kaninchen von Haus aus

wenig empfänglich sind, vermochten Uhlenhuth und Mulzer[68] durch regelmäßige Weiterimpfung (Hodenpassage) dem Organismus der Kaninchen mehr anzupassen und die Virulenz der Spirochäten derart zu steigern, daß nicht nur regelmäßig intensive lokale Erkrankungen auftreten, sondern auch metastatische, ja sogar septikämische Verbreitung der Spirochäten im Kaninchen stattfand. Ebenso hervortretend ist im Experiment bei solchen Infektionserregern, gegenüber welchen die Tiere eine gewisse angeborene Resistenz haben, der Einfluß der Menge auf die Art der Ausbreitung der Infektion. Kruse & Pansini[69] studierten experimentell den Einfluß, welchen die Menge von abgeschwächten Pneumokokken auf die Verbreitungsart im Organismus vom Kaninchen hat. Weiter fand Watson Cheyne[70], der diese Frage zahlenmäßig studierte, daß 10000 bis 300000 Hühnercholerabacillen, bei Kaninchen subkutan injiziert, lokalisiert bleiben, 3000000 und darüber hingegen eine allgemeine Infektion hervorrufen. Bei sehr hochvirulenten Bakterienarten, für welche die betreffenden Tiere eine maximale Empfänglichkeit besitzen, spielt allerdings die Menge keine derartige Rolle. So soll nach Untersuchungen von Watson Cheyne, Lubarsch[71] und Emmerich[72] bei Mäusen selbst ein Milzbrandbacillus genügen, um eine tödliche Infektion hervorzurufen. Demgegenüber stehen allerdings Beobachtungen, so von Preiss[73], Schoenwerth[74], sowie von Bollinger[75], daß auch bei Individuen, die für eine Bakterienart höchst empfänglich sind, die Zahl der eindringenden Bakterien nicht unter ein gewisses Maß heruntergehen darf, um die Bakterien sich verallgemeinern und dadurch eine tödliche Infektion hervorrufen zu lassen. Dieselbe variirt auch je nach der Eintrittspforte, wie dies aus den zahlenmäßigen Bestimmungen Flügges (a. O.), Findels[76] und Lafferts (a. O.) über die Tuberkuloseinfektion des Meerschweinchens festgestellt ist, nach denen 200—300 Tuberkelbacillen bei Inhalation bereits die schwerste Lungentuberkulose hervorzurufen imstande sind, während die zweimillionenfache Menge derselben vom Darm aus noch nicht sicher Tuberkulose erzeugt. Inwieweit beim Menschen dieser für Tiere experimentell festgestellte Einfluß der Menge mancher Infektionserreger auf die Art der Ausbreitung bei gewissen Infektionen eine Rolle spielt, ist nicht mit solcher Sicherheit anzugeben. An und für sich gehört der Mensch ja für die meisten der bei ihm spontan vorkommenden Infektionen zu den allerempfänglichsten Species, für welche, wie wir soeben gesehen haben, die Menge doch nicht die Rolle spielt wie bei solchen Species, die von Haus aus eine ihnen eigentümliche Resistenz gegenüber dem betreffenden Infektionserreger besitzen. Es werden also unter natürlichen Bedingungen beim Menschen an und für sich nur immer eine beschränkte Anzahl von Infektionserregern anfänglich in den Organismus eindringen. Ob dabei aber ein einziger genügt, wie Emmerich will, oder doch immer eine gewisse Mindestzahl vorhanden sein muß, wie Preiss, Schoenwerth und Bollinger nach ihren Experimenten schließen, darüber fehlen uns mangels experimenteller Möglichkeit sichere Anzeichen. Kruse[77] schließt aus der Tatsache, daß bei Perforation des Darmes und nachfolgender Reinigung der Peritonealhöhle sehr oft eine Infektion ausbleibt, darauf, daß auch beim Menschen die Menge der eingedrungenen Keime eine Rolle spielt, damit eine allgemeinere Infektion zustande kommt, da in einem solchen Falle bei der Eröffnung

des Peritoneums und der Toilette der Bauchhöhle sicher nicht alle Keime unschädlich gemacht, sondern nur verringert werden.

Daß auch die Eintrittspforte auf die Art der Ausbreitung der Infektion einen Einfluß hat, läßt sich experimentell leicht demonstrieren. Schon oben erwähnten wir, daß die direkte Einimpfung in die Blutbahn oder in große seröse Höhlen bei einer Reihe von Infektionserregern zu einer weiteren Verbreitung der Infektionserreger führt, offenbar indem hierdurch mächtige Hindernisse, welche sonst der Weiterverbreitung im Wege stehen, wie die in den Lymphstrom eingeschalteten Lymphdrüsen mit ihrer filtrierenden und bakteriziden Tätigkeit, ausgeschaltet werden. So vertragen Kaninchen subkutan sehr große Mengen Typhusbacillen und es kommt bei ihnen nur zu einer lokal bleibenden Infektion, während sie bei intravenöser Injektion weit kleinerer Mengen der allgemeinen Infektion erliegen. Indessen liegen bei anderen Infektionen die Verhältnisse betreffs der Eingangspforte wieder anders, als wie wir es hier geschildert haben. So wissen wir aus den Untersuchungen der österreichischen Pestkommission und denen Kolles (a. a. O.), daß es sogar bei Einreibung vereinzelter Pestbacillen in die rasierte Bauchhaut von Meerschweinchen, also bei der kutanen Infektion, leichter zu einer weiteren Verbreitung der Pestbacillen kommt, als bei irgendeiner anderen Infektionsart.

Welch große Bedeutung gerade der Eintrittspforte für die Infektion bei der Pest zukommt, geht aus Martinis Untersuchungen hervor.

Martini[78] stellte Infektionsversuche mit Pest durch Inhalation an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen an. Sämtliche Tiere starben an primärer Pestpneumonie, dabei steigerte sich die Virulenz der mit Pestlungensaft übertragenen Pestbakterien von Lunge zu Lunge. Wurden Tiere mit pneumonischem Material der III. und IV. Lungenpassage geimpft — gleichgültig ob sie in die Augenbindehaut intraperitoneal, subkutan oder kutan infiziert wurden — so starben sie regelmäßig unter den Symptomen der Pneumonie, und zwar bargen die pneumonischen Herde Pestbakterien in sich, die den hochvirulenten der primären Pestpneumonie an Virulenz nicht nachstanden. In dieser Tatsache der Virulenzsteigerung der Pestbacillen in den Lungen sieht Martini die Erklärung der schweren Lungenepidemien.

„War nämlich den Pestkeimen einmal die Möglichkeit gegeben, von Atmungsapparat zu Atmungsapparat übertragen zu werden, dann waren sie damit auch gleichzeitig in ihrer Virulenz gesteigert und, was das Bedeutsamere ist, in ihrer schon an sich ausgesprochenen Neigung zu aërobem Wachstum derart bestärkt, daß sie, ob durch Atmungs- oder Verdauungsapparat, subkutan oder kutan übertragen, das den meisten Sauerstoff führende Organ des Körpers, die Lungen, zu ihrer Hauptwirkungsstätte auswählten, d. h. den Tod der Befallenen fast stets durch Pestpneumonie, den schwarzen Tod des Mittelalters, herbeiführten."

Daß die Widerstandskräfte eines Organismus den allergrößten Einfluß auf die Art und den Grad der Verbreitung der Infektionserreger haben, ist ohne weiteres klar. Die gleiche Menge Milzbrandbacillen, welche bei Meerschweinchen und Mäusen eine tödliche Septikämie hervorruft, erzielt bei den mit einer starken an-

geborenen Resistenz ausgerüsteten Ratten nur eine lokale, oft eitrige Infektion. Aehnliche Verschiedenheiten in der Art und Intensität der Ausbreitung einer Infektion je nach den geringeren oder größeren Widerständen, die der Organismus durch biologische Einrichtungen (s. Bd. III) entgegensetzt, können wir experimentell für fast alle Infektionserreger bei verschiedenen Tierspecies leicht demonstrieren. Daher leisten alle Faktoren, welche die angeborene Widerstandsfähigkeit des Organismus herabsetzen, wie wir dies experimentell am klarsten durch vorherige bzw. gleichzeitige Einführung der Aggressine (s. unten) erzielen können, und wozu wir auch eine gleichzeitige zweite Infektion (s. Mischinfektion) rechnen, der weiteren Verbreitung der Infektionserreger Vorschub.

Daß insbesondere bei den Infektionen des Menschen auch rein mechanische Momente, wie die Aspiration, der Durchbruch in Gefäße und große Lymphstämme (Weigert a. a. O.), arterielle infektiöse Embolien durch Loslösung von Endocard- oder Venenthromben in einzelnen Fällen eine große Rolle für die Art und Weise der Verbreitung der Mikroorganismen haben, wurde schon oben bemerkt. Wir sehen also, aus wie vielerlei zu berücksichtigenden Umständen sich die Art der Verbreitung der Infektionserreger im einzelnen Falle zusammensetzt, so daß eine Beurteilung nur im gegebenen Falle möglich ist, allgemein gültige Regeln für alle Fälle aufzustellen aber nicht angängig erscheint.

Indessen haben uns die neueren Untersuchungen und das tiefere Eindringen in die Infektionsprozesse des Menschen gelehrt, daß in den meisten Fällen von Infektion die Verbreitung der Infektionserreger im Organismus eine größere ist, als man in einer gewissen Epoche der Bakteriologie, besonders unter dem Einflusse der ersten Befunde über die von den Bakterien abgesonderten Gifte, angenommen hat. Besonders bei Lues kommen, wie A. Neisser (a. O.) bei Affen nachgewiesen hat, die Spirochäten im Blut viel häufiger und früher vor als man glaubte. Eine zeitlang galt es auch als feststehend, daß bei der Diphtherie sich die Diphtheriebacillen auf die Orte lokalisieren, wo es zur Bildung von Pseudomembranen kommt, daß in inneren Organen und im Blute Diphtheriebacillen aber nicht oder doch nur sehr selten vorkommen. So stellten Babes [79], Kolisko & Paltauf [80] und Spronk [81] das Vorkommen von Diphtheriebacillen in Milz und Blut noch als sehr selten dar, bis dann Frosch [82] bei den Untersuchungen von 14 Fällen von Diphtherie bei 10 die Diphtheriebacillen in Blut und inneren Organen nachwies, also die doch sehr häufige Verbreitung des Diphtheriebacillus im Körper zeigte. Aehnlich war es bei den anderen Infektionen, so bei der durch die Pneumokokken hervorgerufenen croupösen Pneumonie, sowie dem Typhus, wo man ebenfalls früher eine weitere Ausbreitung von Bakterien im Organismus in die vom primären Sitze entfernten Organe als etwas sehr Seltenes und prognostisch durchaus Infaustes auffaßte. Besonders der Uebergang der spezifischen Mikroorganismen ins Blut der Kranken und ihr Nachweis darin wurde als prognostisch durchaus schlecht angesehen. Auch in dieser Beziehung haben uns die neueren sorgfältigen Untersuchungen und die verbesserte Untersuchungstechnik gelehrt, daß bei allen möglichen Infektionen das zeitweilige Vorkommen von Infektionserregern im Blute der

Kranken durchaus nicht selten, z. B. beim Typhus in gewissen Stadien der Fieberperiode sogar fast als regelmäßig zu bezeichnen ist und daß dieser Vorgang in keiner Weise eine so schlechte Prognose bedeutet. Denn, wie schon oben auseinandergesetzt, ist das einfache Durchpassieren von Mikroorganismen durch das Blut mit nachheriger metastatischer Herdbildung in anderen Organen noch durchaus nicht gleichbedeutend mit einer Vermehrung und konstantem Vorkommen der Bakterien, während der gesamten Krankheit innerhalb der Blutbahn, also mit Septikämie. So zeigte PETRUSCHKY[83], bei Fällen von Streptokokkeninfektionen, ja sogar bei einfachem Erysipel, daß Streptokokken auch bei solchen Fällen, die in Genesung übergingen, im Blute nachzuweisen waren. Für die croupöse Pneumonie zeigten BANTI[84], COHN[85], NAZARI[86] u. a. in ca. 25 bis 30 Proz. der Fälle das zeitweilige Vorkommen von Pneumokokken im Blute der Kranken.

CONRADI[87] konnte Typhusbacillen mittels Galleanreicherung aus dem Blut Typhuskranker in 50 Proz. züchten. KAYSER[88] fand, daß in der 1. Woche der Erkrankung sogar bei 94 Proz. die Typhusbacillen im Blut kreisen; dies fast konstante Vorkommen von Typhusbacillen im Blut dient daher als wichtiges diagnostisches Frühsymptom.

Auch andere Autoren, und besonders die im Hamburg-Eppendorfer Krankenhaus von LENHARTZ[89] und SCHOTTMÜLLER[90] ausgeführten Blutuntersuchungen zeigen die gleichen Resultate. So berichtet BERTELSMANN[91], daß er unter 100 Fällen von septischen Infektionen bei der Aussaat von 5 ccm Blut in 47 Fällen Bakterien im Blute nachweisen konnte, ohne daß die Patienten die klinischen Symptome der schweren Sepsis zeigten. Sehr viele derselben genasen. — Auch bei dem sogen. Katheterismusfieber habe er fast regelmäßig Bakterien im Blute angetroffen.

Bei der Verteilung der Mikroorganismen im Körper kommt für eine große Anzahl derselben eine ganz bestimmte Bevorzugung gewisser Gewebe und Organsysteme zur Beobachtung. So zeigt der Leprabacillus eine spezifische Neigung für die Invadierung des peripheren Nervensystems, der Choleravibrio eine spezifische Anpassung und Verbreitung im Darmepithel, die soweit geht, daß nach ISSAEFF & KOLLE[92] junge Kaninchen selbst bei der Injektion der Choleravibrionen in das Blut an Darmcholera, also an der Verbreitung der Choleravibrionen im Darmepithel, zugrunde gehen. Eine spezifische Prädilektion für die Schleimhaut des Colon zeigen die Dysenteriebacillen; nach Einspritzung in das Blut tritt bei Kaninchen eine blutige Entzündung des Dickdarms auf, wie dies CONRADI[93] zuerst nachgewiesen hat.

Auch von den filtrierbaren Virusarten wissen wir, daß sie eine spezifische Anpassung an bestimmte Gewebe besitzen. So erzeugt bei intravenöser oder subkutaner Einverleibung das Schweinepestvirus stets die typische Darmulceration, das Virus der Poliomyelitis lokalisiert sich stets in der grauen Substanz des Rückenmarks. Derartige spezifische Prädilektionsstellen kommen auch in der Metastasenbildung der Mikroorganismen zur Beobachtung, so seitens der Gonokokken die Gelenke usw.; andere Bakterien dagegen wie die Strepto-, Pneumo-, Staphylokokken zeigen eine derartige spezifische Bevorzugung bestimmter Organe und Zellen nicht. Worauf diese spezifische Affinität gewisser Mikroorganismen zu bestimmten Geweben beruht, ist noch keineswegs geklärt. Immerhin haben wir Hinweise

für die Erklärung in den Befunden zu sehen, daß gewisse Toxine eine experimentell in vitro zu erweisende Avidität zu bestimmten Geweben haben, wie Tetanus zu der Nervensubstanz, Dysenterietoxin zur Schleimhaut des Colon (Doerr[94], [95], Raczynski[96]). Dieses Dysenterietoxin erzeugt ebenso wie die Bacillen selbst in die Blutbahn eingebracht die charakteristischen Dysenteriesymptome: Lähmung und blutige Entzündung des Blind- und Dickdarms. Zur Erklärung dieser Entzündung des Dickdarms nehmen Flexner und Sweet[97] an, daß das Gift vom Darm ausgeschieden und dort dann die Entzündung bedingt wird.

Ebenso wenig geklärt wie diese hier auseinandergesetzten Verhältnisse der spezifischen Anpassung mancher Mikroorganismen an bestimmte Gewebe ist die Frage, worauf überhaupt die Eigenschaft der infektiösen Bakterien, in das Gewebe einzudringen, also die ihnen innewohnende Invasionsfähigkeit beruht. Nach Arloing & Courmont[98], Charrin & Ruffer[99], Courmont[100], Roger[101], Kruse[102], Bouchard[103], Vandevelde[104] sollen die infektiösen Bakterien Stoffe ausscheiden, welche auf den Organismus prädisponierend für die Invasion wirken. Kruse nennt diese Stoffe Lysine. Nach dieser Ansicht würde also die Invasionsfähigkeit der infektiösen Bakterien von der Menge und Beschaffenheit dieser prädisponierenden Lysine abhängen. Kruse glaubt, daß diese Stoffe die normalen angeborenen Abwehrkräfte des Organismus neutralisieren, so daß dann die Mikroorganismen eindringen und sich vermehren können. Vandevelde (l. c.), der diese Frage beim Staphylococcus näher studiert hat und dort an filtrierten alten Kulturen sowohl derartige, die Infektion begünstigende Stoffe, also Lysine im Sinne Kruses, als auch einen die cellulären Schutzorgane, die Leukocyten abtötenden Stoff, das Leukocidin, gefunden hat, glaubt nicht, daß diese Stoffe für höheren oder geringeren Grad der Infektiosität dieser Mikroorganismen ausschlaggebend sind, weil sowohl stark virulente, als auch in ihrer Virulenz stark abgeschwächte Staphylokokken in gleichem Maße die Lysine wie das Leukocidin produzieren. Allerdings will er ihnen eine gewisse Rolle bei dem Mechanismus der Virulenz, also in dem Kampfe der Bakterien gegen den Organismus, zuschreiben. Dieser Forscher glaubt vielmehr, daß die Pathogenität in einer direkten „Resistenz" der pathogenen Bakterien gegenüber den bakterienfeindlichen Kräften des normalen Organismus beruht (s. später). Damit würde die Beobachtung von Danysz[105] übereinstimmen, welcher gefunden haben will, daß Milzbrandbacillen, die durch Passage (s. u.) in ihrer Infektiosität gesteigert worden waren, mit einer schleimigen Hülle umgeben würden, die sie gegenüber den abtötenden Kräften des Serums widerstandfähiger machte (s. u.). Jedenfalls können wir mit Sicherheit betreffs der Frage nach den Ursachen der Infektiosität eines pathogenen Mikroorganismus nachweisen, daß hierbei gewisse biologische Verhältnisse des betreffenden menschlichen oder tierischen Organismus von ausschlaggebender Bedeutung sind. Denn wir sehen bisweilen Fälle, in denen ausnahmsweise eine Bakterienart, die gewöhnlich für den Menschen nicht infektiös ist, bei einem einzelnen Individuum infektiös wirkt. So berichtet Lubowski[106] über eine infektiöse mit Ikterus einhergehende Darmerkrankung eines Kindes, bei welcher er den sonst für den Menschen nicht infektiösen Schweinerotlaufbacillus einwandsfrei sichergestellt

als Ursache nachweisen konnte. Umgekehrt sind eine Menge von Fällen bekannt, wo der Choleravibrio zur Zeiten von Epidemien bei Leuten, welche in enger Berührung mit Cholerakranken waren, in den Darmentleerungen gefunden wurde, ohne daß diese Leute die geringsten Infektionssymptome zeigten, während andere unter den gleichen Infektionsumständen an schwerster Cholera erkrankten. Das gleiche Verhalten ist von einer großen Anzahl pathogener Mikroorganismen bekannt (s. Keimträger oben). Ja, nicht nur individuell sehen wir in dieser Beziehung die allergrößten Unterschiede, sondern es können sich mit dem zunehmenden Alter derartige biologische Veränderungen in dem Organismus einer ganzen Tierspecies vollziehen, daß ein und derselbe Mikroorganismus für den Menschen oder eine Tierart in einer gewissen Altersstufe infektiös, in einer anderen dagegen dies nicht mehr ist. Auf das verschiedene Verhalten von Choleravibrionen jungen und alten Kaninchen gegenüber haben wir in dieser Hinsicht schon oben verwiesen. Aber auch für den Menschen können wir derartige Beispiele anführen. So ist der Bacillus pyocyaneus nach den Untersuchungen von Schimmelbusch[107] und nach den Beobachtungen anderer Autoren für den Erwachsenen mit Ausnahme vereinzelter individuell zu betrachtender Fälle als nicht infektiös, sondern saprophytenartig zu betrachten. Dagegen ist er nach den Untersuchungen von Kossel[108] und vieler späterer Autoren für den Menschen im Kindesalter sicher infektiös, so daß er hier die schwersten Infektionen, Meningitis und allgemeine Infektion auf dem Wege der Blutbahn hervorrufen kann. Ja, selbst einzelne Teile des Organismus können zeitlich und individuell in ihren biologischen Verhältnissen, welche wir noch in keiner Weise vollständig übersehen, so verschieden sein, daß sie in einer Lebensperiode von gewissen Bakterienarten invadiert werden können, was in einer anderen Lebensperiode nicht der Fall ist. So ist es bakteriologisch sichergestellt (Rosinski[109]), daß der Gonococcus bei Neugeborenen die Mundschleimhaut invadieren kann, was bei Erwachsenen bisher mit Sicherheit nie beobachtet wurde.

In neuester Zeit ist es das Verdienst besonders von Bail[110-120], dieses komplizierte Gebiet der Invasionsfähigkeit der pathogenen Keime durch seine sogenannte „Aggressin-Theorie“ gefördert zu haben. Die Hauptexperimente, auf welche sich der genannte Forscher stützt, sind folgende:

Meerschweinchen wurden mehrfach tödliche Dosen von Typhus- oder Cholerabakterien in die Bauchhöhle injiziert, unmittelbar nach dem Tode der Tiere das Peritoneal-Exsudat entnommen, die cellulären Elemente desselben abzentrifugiert und die klare Flüssigkeit durch Sterilisation von allen lebenden Keimen befreit. Diese Flüssigkeit zeigte nun folgende Eigenschaften:

1) Injiziert man des Exsudat gleichzeitig mit einer untertödlichen Dosis des betreffenden pathogenen Mikroorganismus, die an sich keine Krankheitssymptome auslöst, so geht das Tier akut an der Infektion zugrunde.

2) Injiziert man das Exsudat gleichzeitig mit einer einfachen oder mehrfachen letalen Dosis pathogener Keime, so treten schwerere Infektionserscheinungen auf als die gleiche Dosis Bakterien allein bedingt. Diese äußern sich darin, daß beim Meerschweinchen die

Peritonitis ganz besonders heftig auftritt, das Exsudat nur sehr wenig Leukocyten, dafür eine enorme Menge des betreffenden Virus enthält.

3) Injiziert man das Exsudat einem Tiere gleichzeitig mit den betreffenden Keimen und mit einer genügenden Menge schützenden bakteriolytischen Serums, so bleibt die Schutzwirkung des Serums aus, und das Tier geht zugrunde.

4) Injiziert man sie allein wiederholt, so kann man ein für die betreffende Bakterienart empfängliches Tier aktiv immunisieren. Diese Immunität ist weder eine bakteriolytische noch antitoxische, sondern eine rein antiaggressive Immunität, starke Phagocytose und Unterdrückung der Bakterienvermehrung sind das Charakteristische derselben.

Aus diesen angeführten Versuchen geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß beim Einbringen von Bakterien in den Tierkörper Stoffe gebildet werden, die die Entwicklung der Bakterien begünstigen, die Schutzkräfte des Organismus lähmen. Diese Stoffe, die Bail in dem Exsudat von an akuten Infektionen gestorbenen Tieren nachweisen konnte, werden auf Vorschlag von Kruse als Aggressine bezeichnet. A. Wassermann & Citron [121] nehmen auf Grund ihrer Experimente den Standpunkt ein, daß es sich bei den sogenannten „natürlichen Aggressinen“ Bails, die sich in den Körperflüssigkeiten von infektiösen Leichen nachweisen lassen, um extrahierte Substanzen der betr. Mikroorganismen handle, denn sie konnten mit wäßrigen Bakterienextrakten, den sogen. „künstlichen Aggressinen“, die gleichen expermientellen Resultate erzielen, wie sie soeben als Grundversuche für die Bailschen Aggressine angegeben wurden. Es würde demgemäß die Wirkung der Agressine darauf beruhen, daß die in ihnen enthaltenen Bakterienleibessubstanzen des betreffenden Infektionserregers die Bindung der natürlichen Schutzkräfte des Organismus besorgen. Die gleiche Ansicht haben Doerr [122, 123] und Sauerbeck [124, 125], die die Aggressine als Endotoxine betrachten, die durch das Absterben der Bakterien im Exsudat frei werden. (Umfassende kritische Darstellungen der Bailschen Aggressintheorie, besonders im Hinblick auf die herrschenden Immunitätstheorien, geben Sauerbeck (l. c.) und Levaditi [126].)

Auf jeden Fall kommt Bail das Verdienst zu, diese Bakterienleibessubstanzen im infizierten Körper entdeckt und mit Nachdruck auf die Beziehung dieser Substanzen zum Mechanismus der Infektion hingewiesen zu haben.

Nach Bail [120] kann von einer Infektion nur gesprochen werden, wenn innerhalb des Funktionsraumes eines Lebewesens ein zweites zur Ansiedlung und zur Ausübung seiner ihm eigentümlichen Funktionen, unter denen die Vermehrung am auffälligsten hervortritt, gelangt. Damit setzt sich jeder einzelne Fall von Infektion in Widerspruch zu dem allgemeinen gültigen Gesetz der Lebensundurchdringlichkeit.

„Bei dem Versuche eines Organismus innerhalb des Funktionsraumes eines zweiten selbst zu funktionieren, müssen notwendig Störungen des normalen Funktionsablaufes beider eintreten, die so groß werden können, daß der eine oder der andere Organismus dabei seine Lebensfähigkeit einbüßt, oder sie sind geringer, so daß es nur zu einer Funktionsänderung im weitesten Wortsinne kommt.“

„Für den Makroorganismus besteht diese in einer Steigerung aller jener Funktionen, welche besonders geeignet sind, denen des Mikroorganismus entgegenzuarbeiten, welche er vielleicht eigens zum Zwecke der Aufrechterhaltung seiner beständig bedrohten Undurchdringlichkeit ausgebildet hat, und welche wir als seine Schutzmittel bezeichnen. Die Steigerung ist zunächst wohl immer quantitativer Natur, kann aber später (bei Ausbildung von Immunität) auch den Charakter einer qualitativen Aenderung annehmen.

Der Mikroorganismus verändert seine Funktionen in dem Sinne, daß er die Schutzmittel des Makroorganismus paralysieren oder sich ihnen entziehen kann.

Die Gesamtheit derjenigen Mittel, welche der Mikroorganismus aufzubieten vermag, um trotz der entgegenstehenden Schutzmittel des Makroorganismus in diesem zur Ansiedlung zu gelangen, bezeichnen wir als seine Aggressivität."

Unter Berücksichtigung des Infektionsverlaufes gibt Bail dann eine Einteilung der Infektionserreger nach folgenden Gruppenmerkmalen:

1) Fehlende Infektiosität, d. h. es gelingt nicht, den Bacillus zum Wachstum in der Versuchstierart zu bringen; der Bacillus ist dann für das Tier als Saprophyt zu bezeichnen, was allerdings nicht ausschließt, daß er in anderen Tierarten Infektiosität entwickeln könnte (Bac. subtilis).

2) Geringste Infektiosität, die nur dann zur Ausübung gelangt, wenn sie durch besondere Impfarten, z. B. gleichzeitige Einführung anderer Mikroben (Symbiose s. oben) unterstützt wird: Nekroparasiten (Tetanus, Botulinus).

3) Mittlere Infektiosität, bei welcher der Bacillus aus eigener Kraft zur Infektion gelangt, aber nur dann, wenn er in einer größeren Zahl von Individuen, oft auch unter bestimmten Impfmethoden (z. B. nur bei intraperitonealer Injektion) in den Tierkörper eingeführt wird: Halbparasit (Cholera, Typhus).

4) Höchste, öfters absolute Infektiosität, wenn der Bacillus nicht nur aus eigener Kraft, sondern auch in geringster Individuenzahl in den Tierkörper eingeführt, zur Infektion gelangt, und zwar bei jeder Impfart, die sein Eindringen durch die sonst oft, aber nicht immer schützende Epithelschicht erlaubt: reine Parasiten (Milzbrand).

Bei dieser Einteilung ist unverkennbar eine fortschreitende Entwicklung der Fähigkeit zu infizieren, also nach Bail eine Steigerung der Aggressivität, auf welche die Infektionstüchtigkeit zurückgeführt werden muß.

Jedenfalls ersehen wir aus all den angeführten Befunden, und das geht auch aus den Bailschen Ausführungen hervor, daß die Ursache der Pathogenität in den Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikroorganismen zu sehen ist.

Hat die Infektion einmal stattgefunden und Platz gegriffen, so wird nun der zeitliche Verlauf, die Schwere der Infektion ebenfalls von den mannigfaltigsten Faktoren, die zum Teil auf seiten der Mikroorganismen, zum Teil auf seiten des Organismus liegen, beeinflußt. In erster Linie sehen wir bei der experimentellen Prüfung dieser Frage ebenfalls wieder die Mengenverhältnisse der

eingedrungenen Noxe die allergrößte Rolle spielen, wie wir dies schon oben bei der Frage nach dem Zustandekommen der Infektion erörtert haben. Im allgemeinen können wir den Satz aufstellen: je größer die Menge der eingedrungenen Keime oder des einverleibten Toxins, desto rascher ist im Experimente der Krankheitsverlauf, natürlich bis zu einem gewissen Maximum, über welches hinaus kein Einfluß selbst der gesteigertsten Dose mehr zu erkennen ist. Auch bei der Verlaufsart und der Schwere der Infektion des Menschen spielen die im infizierten Organismus vorhandenen Mengenverhältnisse der Bakterien und ihrer Toxine eine hervorstechende Rolle. So entsteht bei der plötzlichen Aussaat einer großen Menge Tuberkelbacillen auf dem Wege der Blut- und Lymphbahn das stürmisch und schwer verlaufende Bild der akuten Miliartuberkulose, während bei der Aussaat vereinzelter Tuberkelbacillen auf dem Wege der Lymph- oder Blutbahn nur einzelne Miliartuberkeln in Leber, Milz, Nieren oder anderen Organen entstehen, welche den Verlauf der Infektion nicht annähernd so schwer und akut gestalten. Ferner ersehen wir aus den vergleichenden bakteriologischen Blutuntersuchungen von Cohn (l. c.) und A. Fränkel[127], sowie von Kühnau[128] (l. c.) bei Sepsis, Typhus und Pneumonie, daß, je größer die Anzahl der im Blute nachgewiesenen Bakterien, also eine je größere Ueberschwemmung des Organismus mit pathogenen Keimen vorhanden ist, desto schwerer der Krankheitsverlauf sich darstellt.

Auch die Eintrittspforte ist für die Dauer und Schwere des Infektionsverlaufes bei vielen Infektionserregern, welche nicht, wie z. B. Cholera oder Typhus, von vornherein an ganz bestimmte Eingangspforten gebunden sind, von großem Einflusse auf den Infektionsverlauf. Für diejenigen Infektionserreger, bei welchen das Blut die Verallgemeinerung der Infektionserreger besorgt, wie beispielsweise Streptokokken, Tuberkelbacillen, Pneumokokken, Milzbrand, kann man auf Grund der experimentellen Tatsachen den Satz aufstellen, daß der Infektionsverlauf um so schwerer und akuter ist, je schneller die Keime in das Blut resorbiert werden. Daher sterben die Tiere bei der Infektion mit diesen Bakterien am raschesten bei der direkten Einführung in die Blutbahn oder bei Injektion in die großen serösen Höhlen, langsamer dagegen bei subkutaner Infektion. Kruse und Pansini (l. c.) haben für den Pneumococcus die Unterschiede in dem Grade und der Schnelligkeit des Infektionsverlaufes je nach der Eintrittspforte am Kaninchen sehr eingehend studiert. Auch für eine Reihe der spontanen Infektionen des Menschen können wir die Bedeutung der hier wiedergegebenen experimentellen Tatsachen erkennen. So verläuft eine Streptokokkeninfektion gewöhnlich um so rascher und schwerer, je günstiger die Eintrittspforte für die schnelle Resorption der eingedrungenen Keime in das Blut gelegen ist, wie dies besonders beim puerperalen Uterus, sowie frischen, noch nicht mit Granulationen bedeckten Wunden der Fall ist. Auch bei der Pestinfektion des Menschen (s. oben) sehen wir das gleiche, indem die in der Lunge gelegene Eintrittspforte einen viel schwereren Infektionsverlauf bedingt, als wenn der Pestbacillus durch die Haut eingedrungen ist, welchem Beispiel noch eine Reihe anderer leicht anzufügen wäre.

Von manchen Autoren wird der gegenüber der Norm physikalisch und chemisch veränderten Beschaffenheit des Ge-

webes der Eintrittspforte auf Grund ihrer Experimente eine große Wichtigkeit für den Verlauf einer Infektion beigemessen. Besonders abgestorbenes nekrotisches Gewebe begünstigt die Entwicklung von Bakterien, jenes Gewebe dient den Mikroorganismen als Nährboden und schafft damit eine Basis zur Ansiedlung, ohne welche sie vielleicht den Abwehrkräften des Organismus erlegen wären.

Tetanus- und Botulinusbacillen vermögen sich überhaupt nur lebensfähig zu erhalten in nekrotischen Gewebspartien, Bail bezeichnet diese Klasse von Bakterien deshalb als Nekroparasiten. Experimentell wird diese Ansicht auch für andere Bakterien gestützt durch Versuche von Dorst[129]; er erzeugte bei Kaninchen Hämatome. Impfte er nun in diese Hämatome Pneumokokken, so entwickelte sich bei diesen Tieren bereits bei $^1/_{1000}$ ccm Kultur eine schwere, tödliche Infektion, bei den Kontrolltieren erst bei 1 ccm Kultur. Aehnlich waren die Erfolge mit Staphylokokkeninfektion. Strick[130] konnte den gleichen Einfluß auf den Verlauf der Tetanusinfektion bei Kaninchen beobachten, wenn die Infektion von Schußwunden oder Hämatomen bei den Tieren ausging. Linser[131] studierte gleichfalls experimentell den Einfluß von Gewebsläsionen an der Eintrittspforte auf den Verlauf einer Infektion bei Kaninchen mit Staphylococcus aureus, Bac. Pyocyaneus, Bacterium coli, Streptokokken und giftfreien Tetanussporen. Er legte Muskelbündel der Abduktoren frei und bedeckte sie mit feuchten Kompressen. Diese Tiere dienten als Kontrollen. In einer zweiten Serie wurden diese Muskelbündel an den Enden unterbunden, in einer dritten wurden sie der Austrocknung überlassen, in einer vierten wurden sie stark gequetscht. Bei den Tieren der ersten Reihe ging die Infektion überhaupt nicht an, bei den Tieren der übrigen Reihen dagegen entwickelte sich eine schwere, tödlich verlaufende Infektion und zwar war nach Linser[124] die Austrocknung und Quetschung des Gewebes der Eingangspforte besonders verderblich für den Verlauf der Infektion.

Beim Menschen kommt ferner für die Schwere der Infektion und die Schnelligkeit des Verlaufes noch in ausgesprochener Weise die anatomische Verteilung der Noxe hinzu, ob bei der Verbreitung des Infektionsstoffes lebenswichtige Organe der Sitz der Infektion sind oder weniger wichtige. Diese anatomische Verbreitung der Infektionserreger ist auch maßgebend für das klinische Bild der Erkrankung, welches ein Infektionserreger im gegebenen Falle hervorruft. So kann der Streptococcus, wenn er in das feste, straffe Bindegewebe des Fingers gelangt, das seiner Verbreitung ein mechanisches Hindernis entgegensetzt, eine lokal bleibende Entzündung, ein Panaritium, erzeugen. Gelangt er in ein lockeres Unterhautbindegewebe, so kommt es zur Phlegmone; verbreitet sich der Streptococcus in den Lymphspalten der Haut, so entsteht das Erysipel; gelangt er in die Peritonealhöhle, so kommt es zur Peritonitis, wächst er im Blute, so entsteht das Bild der Septikämie usw. Wir sehen aus diesen Beispielen, wie verschieden ein und dieselbe Infektion verlaufen kann, sofern nur der Infektionserreger nicht eine spezifische Anpassung an ganz bestimmte Gewebe (s. o.) besitzt, so daß er, wie z. B. der Choleravibrio, sich ausschließlich nur in einem Gewebe, z. B. in dem Darmepithel, vermehren kann. Trotz dieses verschiedenen klinischen Infektionsverlaufes sind indessen alle diese verschiedenen Krankheitsbilder,

wie wir dies schon oben am Beispiel des Pneumococcus auseinandergesetzt haben, ätiologisch ein und dieselbe, nur symptomatisch verschiedene Streptokokkeninfektion. Dies geht mit unzweideutiger Sicherheit aus den von Petruschky[132] am Menschen gemachten Versuchen hervor, indem es diesem Autor gelang, bei Carcinomkranken zwecks therapeutischer Maßnahmen typisches fieberhaftes Erysipel hervorzubringen, indem er Streptokokken, die er aus einem Falle von eitriger Peritonitis nach parametrischem Exsudat gezüchtet hatte, durch oberflächliche Skarifikation in die Lymphräume der Haut brachte. Der Einfluß, der von seiten des Organismus durch die seinen Säften und Zellen normalerweise innewohnenden und individuell, sowie unter Einfluß äußerer Faktoren schwankenden, bereits wiederholt erwähnten Abwehrkräfte auf den Verlauf der Infektion ausgeübt wird, wird später behandelt werden.

Von größtem Einfluß auf den Verlauf der Infektion sind endlich noch die Virulenz der Infektionserreger, sowie die Bakterienassoziationen, d. h. indem nicht eine, sondern mehrere Bakterienarten in dem betreffenden Falle vorhanden sind, also die sogenannten Misch- und Sekundärinfektionen (s. dieses Kapitel).

Unter Virulenzgrad eines Infektionserregers verstehen wir den Grad seines pathogenen Vermögens im empfänglichen Organismus. Die Virulenz stellt also die Summe der spezifisch krankmachenden Wirkungen eines Mikroorganismus dar. Manche Autoren unterscheiden zwischen Virulenz und Toxizität, indem sie unter Virulenz die Infektiosität, d. h. die Fähigkeit, im Tierkörper zu wachsen, unter Toxizität die Fähigkeit und das Maß der Giftproduktion verstehen. Wie wir indessen schon oben auseinandergesetzt haben, läßt sich bei den Infektionsprozessen sehr häufig nicht scharf auseinanderhalten, welche Wirkung der Infektion, d. h. der Ausbreitung der lebenden Bakterien, und welche Wirkung der Intoxikation, d. h. der Wirkung der leblosen Stoffe derselben zuzuschreiben sind. Bei sehr vielen Mikroorganismen gehen Infektion und Intoxikation so eng nebeneinander her und greifen so ineinander über, daß wir eine derartige scharfe Trennung wohl prinzipiell, aber nicht für die im Organismus sich abspielenden tatsächlichen Verhältnisse durchführen können. Damit soll natürlich durchaus nicht geleugnet werden, daß bei manchen Bakterienarten, bei welchen die Infektiosität hinter der Giftbildung völlig zurücktritt, wie beim Tetanusbacillus oder beim Diphtheriebacillus, man sehr häufig nachweisen kann, daß wenig infektiöse, d. h. mit geringer Wachstumsenergie ausgerüstete Bacillen sehr starke Giftproduzenten sind, und andererseits Diphtheriebacillen, die sehr üppig wachsen, also sehr infektiös sind, sehr wenig Gift produzieren, wie dies von Bomstein[133], Croly[134] und Brunner[135] beschrieben und wohl von allen, die mit diesen Bakterienarten gearbeitet haben, beobachtet wurde. Da nun bei Tetanus und Diphtherie die Verbreitung der lebenden Infektionserreger als solcher nicht annähernd die Rolle spielt wie die Verbreitung des spezifischen Giftes dieser Bakterien im Organismus, das von den lebenden Bakterien ausgeschieden und durch Vermittlung des Kreislaufes die gesamten spezifischen Krankheitssymptome verursacht, so daß wir hier selbst ohne jeden lebenden Infektionserreger ausschließlich mit dem Gifte (s. Bakteriengifte) die spezifische Krankheit erzeugen

können, so richtet sich bei diesen Bakterienarten der Grad der Virulenz ausschließlich nach dem Maße ihrer Giftproduktion. Ein Diphtheriebacillus, der zwar sehr gut im Tierkörper wächst, aber nur kleine Mengen Gift zu produzieren vermag, ist eben weniger virulent als einer, bei dem dies umgekehrt ist, und andererseits richtet sich bei Bakterien, deren spezifische Wirkung ausschließlich an die Anwesenheit der Bakterien als solcher im Gewebe gebunden ist, z. B. beim Tuberkelbacillus, die Virulenz ausschließlich nach der Verbreitungs- und Wachstumsmöglichkeit, welche diese Bakterienarten im Organismus haben. Vagedes[136] hat die Virulenzunterschiede der Tuberkelbacillen, welche direkt aus dem Menschen gezüchtet waren, besonders eingehend an Kaninchen und Ratten studiert und spricht sich darüber in der Art aus, „daß Tuberkelbacillenkulturen verschiedener Herkunft sehr verschiedene Virulenz für Tiere besitzen können, also im Tierkörper eine verschieden starke Wachstumsenergie zeigen". Die Versuche, die Ursache der verschiedenen Virulenz experimentell zu erklären, haben bisher nicht zu eindeutigen Resultaten geführt. So konnten Pfeiffer & Friedberger[137] für verschiedene Cholerastämme feststellen, daß Virulenz und Bindungskraft für Choleraambozeptoren parallel gehen. A. Wassermann & Strong[138] konnten dies wohl bei Cholera, aber nicht bei Typhus konstatieren, so daß es sich hierbei nicht um ein allgemeingültiges Gesetz handelt. Bail[139] identifiziert die Virulenz eines Mikroorganismus mit seiner Aggressivität, d. h. der Fähigkeit, die Schutzmittel, die der befallene Organismus zur Aufrechterhaltung seiner Lebensundurchdringlichkeit aufweist, zu überwinden (s. oben).

Der Grad der Virulenz kann nun bei allen Mikroorganismen, wie wir uns leicht im Tierversuche überzeugen können, ein sehr verschiedener sein, und wir haben es für die meisten Bakterienkulturen in der Hand, sie durch gewisse Maßnahmen in ihrer Virulenz für Tiere herabzusetzen oder auch zu steigern. Indessen ist dabei das Verhalten sehr häufig derart, daß die Virulenz für eine gewisse Tierart herabgesetzt, für eine andere hingegen dabei gleich bleibt oder sogar im Gegenteil gesteigert wird. Denn damit, daß ein Mikroorganismus eine sehr hohe Virulenz für eine gewisse Tierspecies zeigt, ist durchaus nicht gesagt, daß er nun für alle Species, für welche er pathogen ist, eine ebenso starke Virulenz besitzt. Wir werden hierauf noch weiter unten zu sprechen kommen. Die Virulenz ist eben nach allem, was wir bisher bereits kennen gelernt haben, stets eine relative Größe, die eine Funktion der Wechselbeziehungen zwischen gewissen biologischen Eigenschaften des Bakteriums und des lebenden Organismus darstellt. Bietet der letztere bei einer bestimmten Tierart oder selbst individuell bei einem bestimmten Individuum dem ersteren größeren Widerstand als in einem anderen, dann ist die betreffende Bakterienart für diesen Organismus weniger virulent als für den zweiten. Demgemäß ist es leicht zu verstehen, daß die Virulenzsteigerung oder der besondere Grad der Virulenz für eine Tierart noch nicht regelmäßig das gleiche für eine zweite oder alle Tierspecies bedingt, indem in der zweiten nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ andere Widerstände sich der pathogenen Entfaltung des betreffenden Mikroorganismus entgegenstellen können. Derartiges zeigte experimentell zuerst für den Schweinerotlaufbacillus Pasteur[140] sowie für Streptokokken Knorr[141],

Petruschky[112], Koch & Petruschky[113], indem Streptokokken, die in ihrer Virulenz für Mäuse sehr gesteigert waren, in ihrer Virulenz für Kaninchen zurückgingen und umgekehrt. Besonders geht dieses Verhalten auch aus Versuchen von A. Wassermann[144] hervor. Man kann nämlich leicht die Virulenz bestimmter Infektionserreger, so des Typhusbacillus, für eine Tierspecies, z. B. Meerschweinchen steigern, indem man die normalen biologischen Resistenzkräfte des Meerschweinchenorganismus durch spezifische Gegenmittel bindet (siehe Antikomplemente). Der Gegenkörper, welcher die Resistenzkräfte des Meerschweinchens bindet, ist indessen für eine andere Tierart, z. B. den Mäuseorganismus, ohne jeden Einfluß, so daß also hieraus klar hervorgeht, daß die Resistenzkräfte verschiedener Tierspecies in qualitativ verschiedenen Stoffen beruhen, *und daher eine Bakterienart für die eine Tierart einen höheren, für die andere einen geringeren* Virulenzgrad besitzen kann, je nachdem sie sich gegenüber den Resistenzkräften der einen oder der anderen Species gerade besonders widerstandsfähig erweist.

Vergleichen wir nun die Virulenz ein und derselben Bakterienart, aber aus verschiedenen Krankheitsfällen des Menschen gezüchtet, indem wir quantitativ gleiche Mengen ein und derselben Tierart beibringen, so zeigen hierbei die verschiedenen „Stämme" sehr große Schwankungen in ihrer Virulenz. Derartiges wurde für Diphtheriebacillen bereits von Loeffler[145], von Roux & Yersin (l. c.) und vielen anderen Autoren berichtet, für Streptokokken von A. Levy[146], v. Lingelsheim[147], Petruschky (l. c.), für Pneumokokken von Kruse & Pansini[148], für Typhusbacillen von Brieger, Kitasato & Wassermann[149]. Für Tuberkelbacillen, für welche dieses Faktum anfangs geleugnet wurde, konnte es Vagedes (l. c.) mit Sicherheit nachweisen. Auf die Frage, ob wir berechtigt sind, aus der im Tierexperiment hervortretenden besonderen Virulenz eines aus einem menschlichen Krankheitsfalle frisch gezüchteten Infektionserregers den direkten Schluß zu machen, daß dieser Infektionserreger sich auch im menschlichen Organismus besonders virulent verhalte, werden wir weiter unten zu sprechen kommen.

Das Studium der letzten Jahre hat uns nun einen Einblick verschafft in die ungemein mannigfache *Adaptionsfähigkeit* der Mikroorganismen an die ihnen von Haus aus ungünstigen Verhältnisse im Wirtsorganismus. Mit diesen Dingen hängt die Frage der Virulenz auf das innigste zusammen. Am klarsten übersieht man diese Verhältnisse bei den Trypanosomen, für die Ehrlich[150] und seine Mitarbeiter zeigen konnten, daß sie sich gegenüber ihnen feindlichen Substanzen, die im Organismus kreisen, sowohl gegen die trypanozide Serumwirkung wie gegen Arzneimittel (Farbstoffe und Arsenikalien) direkt festigen können.

Das gleiche wurde schon früher für Bakterien nachgewiesen, indem die Mikroorganismen gegenüber den natürlichen im Wirtsorganismus gegebenen bakterienfeindlichen Stoffen sich zu festigen vermögen (s. o. Bail). Auf diese Weise entstehen dann sogenannte „serumfeste Stämme" wie solche zuerst bei Kälberruhr von Jensen[151], bei Schweineseuche von Wassermann und Ostertag[152], bei Typhus von Jaffé & Besserer[153], beschrieben sind. Auch bei Trypanosomen und Protozoen kommt neben der erwähnten Festigkeit gegen Heilmittel Serumfestigkeit vor.

Die infolge Adaption entstehenden Veränderungen ein und derselben Mikroorganismenart können ganz verschiedene sein. Das liegt darin begründet, daß in den einzelnen Tierrassen, ja sogar bei den Individuen ein und derselben Species, die dem Mikroorganismus feindlichen Kräfte des Organismus nach Qualität und Quantität schwanken können. So ist es leicht zu verstehen, daß ein und dieselbe Mikroorganismenart, je nachdem sie aus verschiedenen Tierrassen oder verschiedenen Individuen gewonnen wird, infolge Anpassung an das Wirtstier sich biologisch verschieden verhält.

Auf diese Art und Weise können dann viele einzelne Spielarten von Bakterienstämmen entstehen, was zur Folge hat, daß die sonst den abtötenden Kräften des Organismus erliegenden Mikroorganismen denselben widerstehen, also virulenter wurden. Es hat sich weiter gezeigt, daß diese Anpassung oft mit morphologischen Veränderungen einhergeht. So beobachtete WERBITZKI, daß bei Trypanosomen, die gegen Pyronin fest wurden, der Blepharoblast schwindet. Diese morphologische Veränderung vererbt sich nach GONDER bei ungeschlechtlicher Vermehrung von einer Generation zur anderen, ohne daß die Organismen in ihrer Virulenz, in ihrer Lebensweise und ihrer Fortpflanzung irgend eine Einbuße erleiden (zit. nach EHRLICH [154]).

So wird ferner die Kapselbildung von vielen Autoren als eine Schutz- und Abwehreinrichtung betrachtet, die der Bakterienleib gegen die bakteriziden Kräfte des Wirtsorganismus entwickelt. In diesem Sinne sprechen sich GRUBER & FUTAKI [155] und PREISZ [156] aus, nach denen die abgeschwächten Milzbrandbacillen in weit geringerem Grade die Fähigkeit der Kapselbildung besitzen. Ferner hat HORIUCHI [157] unter GRUBERS Leitung ähnliches bei Tetragenuskokken festgestellt. Der häufig mit einer Steigerung der Virulenz einhergehende Prozeß der Kapselbildung, der eine aktive Reaktion des Bakterienleibes charakterisiert, wird von SAUERBECK [124] treffend als „Bakterienimmunität durch strukturelle Anpassung" bezeichnet.

In anderen Fällen fehlen eigentliche Kapseln, dann zeichnen sich die dem tierischen Organismus angepaßten Bakterien durch erhebliche Größe aus („tierische Bacillen" BAILS), was nach EISENBERG [158] auf einer stärkeren Ausbildung des „Ektoplasmas" beruht.

Andere Autoren dagegen leugnen diese der Kapselbildung zugeschriebene Bedeutung, so NUNOKAWA [159], der den Nachweis erbrachte, daß aus tierischen Exsudaten gewonnene kapseltragende Milzbrandbacillen auch nach Auflösung der Kapsel durch Laugenbehandlung in vitro nicht von Leukocyten gefressen werden. Er sieht nicht in der Kapselbildung, sondern in der gesamten Zustandsänderung, die der Bacillus im Tierkörper erfährt, den Grund der Virulenz und Phagocytoseresistenz.

Damit würde auch übereinstimmen, daß die kapsellosen, in den Organen an Milzbrand gestorbener Kaninchen enthaltenen Bacillen nicht von Phagocyten gefressen werden.

FISCHOEDER [160] betrachtet die Kapselbildung allgemein als „krankhaften" Zustand der Stäbchenhülle. So bilden sich nach ihm auch bei vielen saprophytischen Bakterien bei Züchtung im Serum Kapseln, ohne dadurch für den Tierkörper virulent zu werden, andererseits schützt selbst die Kapsel virulente Bakterien nicht gegen die Freßzellen immuner Tiere, wie dies DANYSZ [161] gezeigt hat. Es ist also auch die

Frage der Bedeutung der Kapseln für die Virulenz der Bakterien noch nicht völlig geklärt.

Sehr wichtig für die Praxis ist indessen die Tatsache geworden, daß sich verschiedene Stämme ein und derselben Mikroorganismenart gegenüber bakteriziden Substanzen des Serums verschieden verhalten können. Auf Grund dessen führten A. Wassermann und Ostertag [162] bei Schweineseuche zuerst die sogen. multipartialen Sera durch Herstellung des Serums mit mehreren Stämmen der betreffenden Bakterienart in die Praxis ein, was heute für fast alle antiinfektiösen Sera durchgeführt wird (s. spätere Kap.).

Auf diese Art und Weise ist es nun leicht verständlich, daß es durch Einwirkenlassen gewisser Momente gelingt, das biologische Verhalten der Mikroorganismen sowie ihre Virulenz willkürlich zu verändern.

Wir gehen im folgenden kurz auf die gebräuchlichsten Methoden ein, unter denen es gelingt, die Virulenz der Infektionserreger zu verändern, und zwar einerseits abzuschwächen, andererseits zu erhöhen. Eine *Abschwächung* der meisten parasitären Bakterien tritt *spontan im Laufe der künstlichen Züchtung auf Nährböden ein*. Daher sind im allgemeinen alle Bakterien am virulentesten direkt ohne zwischenliegende Kultur aus dem lebenden Organismus verimpft: „tierische Bacillen" (s. oben). So ist beispielsweise das Organ oder das Blut eines an Milzbrand frisch gestorbenen Tieres stets der virulenteste Infektionsstoff für Milzbrand. Offenbar spielen hierbei teils schädliche Produkte, welche sich beim Wachstum der Bakterien auf Nährböden entwickeln, Säuren, Basen, Fermente, welche auf die Bakterien einwirken, sowie auch die Anpassung an das Wachstum auf künstlichen Nährböden die Hauptrolle, indem die Bakterien sich an saprophytische Lebensweise gewöhnen. Infolgedessen sind diejenigen Nährmedien, welche in ihrer Zusammensetzung den natürlichen Säften des Organismus am nächsten kommen, für die streng parasitären Mikroorganismen am geeignetsten, um die Virulenz länger zu erhalten. So bewahren nach Roger (l. c.) und v. Lingelsheim (l. c.) Streptokokken im Kaninchenserum, nach E. Fraenkel [163] und Reiche Pneumokokken auf Blutagar oder nach Grawitz & Steffen [164] auf koaguliertem pneumonischen Sputum oder nach Neufeld getrocknet in Mäuseblut bezw. Organen länger ihre Virulenz als auf den gewöhnlichen Nährmedien. Ebenso verhalten sich Diphtheriebacillen nach Loeffler (l. c.) und anderen Autoren auf koaguliertem Serum.

Roux & Metschnikoff [165] haben ein anderes Kulturverfahren zur Erhaltung der Virulenz vorgeschlagen, das den natürlichen Verhältnissen noch näher kommt, indem sie die Bakterien innerhalb Kollodiumsäckchen in die Bauchhöhle von Tieren bringen und dort belassen. Sehr zu empfehlen ist es auch, die Virulenz der Bakterien dadurch zu bewahren, daß man das die Infektionserreger enthaltende Blut der Versuchstiere steril in Glaskapillaren aufsammelt, diese zuschmilzt und auf Eis aufbewahrt.

Bei der Anwendung der gewöhnlichen Nährböden spielt für die Erhaltung der Virulenz vor allem die chemische Zusammensetzung des Nährbodens, besonders die richtige Alkaleszenz desselben eine große Rolle, so daß manche Bakterienarten, z. B. Typhus, bei Verwendung eines schlecht bereiteten Nährbodens von einem Tag zum andern ihre Virulenz einbüßen können (Pfeiffer & Kolle l. c.). Derartiger ungünstiger Einfluß seitens ungeeignet bereiteter Nährböden auf die Virulenz ist noch bei vielen anderen Bakterien beobachtet worden, ja man kann behaupten, daß fast jede Bakterienart ein gewisses Optimum der Alkaleszenz und des Peptonzusatzes hat, bei welchem sie ihre Virulenz auf dem künstlichen Nährboden am besten erhält.

Die verschiedenen Bakterienarten zeigen in bezug auf ihre Neigung, auf künstlichen Nährböden avirulent zu werden, sehr große Verschiedenheiten. So schwächt sich beispielsweise der Pneumococcus in den gewöhnlichen künstlichen Kulturen sehr rasch ab, während bei anderen, besonders sporenbildenden, z. B. dem Tetanus, dies in weit geringerem Maße der Fall ist. Andere Bakterien zeigen eine ganz besondere Neigung, avirulent oder selbst abgetötet zu werden, wenn in den Nährmedien bestimmte schädliche Stoffwechselprodukte ihres eigenen Wachstums auf sie einwirken. So sind Streptokokken und Diphtheriebacillen sehr empfindlich gegen Säuren und schwächen sich infolgedessen sehr leicht

auf Nährböden ab, denen solche Zusätze gemacht sind, daß die Bakterien darauf mehr Säuren produzieren, z. B. Traubenzucker und Glyzerin (für Streptokokken v. LINGELSHEIM l. c.). Andere Bakterien bilden im Gegenteil stark alkalisch reagierende Stoffe, Basen (s. GOTSCHLICH, dieses Handbuch) in ihren Kulturen, welche bei längerem Kontakte die Virulenz abschwächen, so der Choleravibrio. Bei anderen kommen gewisse Fermente hinzu, welche die lebenden Bakterien schädigen, die sog. Nukleasen, z. B. bei Pyocyaneus die sog. Pyocyanase, welche von EMMERICH & LOEW [166] (s. Kapitel Mischinfektion) eingehend studiert wurde. Fast alle pathogenen Bakterien werden ferner rascher auf künstlichem Nährboden avirulent, wenn die Kulturen längere Zeit bei 37° gehalten werden. Hierbei spielt die bei dieser Temperatur weit intensiver erfolgende Austrocknung eine bedeutende Rolle. Im Einklang damit fand PETRUSCHKY [167], daß manche Bakterienarten, besonders Streptokokken, in Gelatine verimpft und auf Eis aufbewahrt, weit länger ihre Virulenz bewahren.

Bei vielen Bakterienarten ist die durch eine der genannten Schädlichkeiten eintretende Virulenzherabsetzung nur eine individuelle, die einzelne Kulturgeneration betreffende, so daß der betreffende Stamm seine Virulenz wieder erlangt, wenn er auf einen neuen gut bereiteten Nährboden in öfterer Wiederholung übertragen wird. Andere dagegen übertragen, wenn sie einmal abgeschwächt sind, den Virulenzverlust bei der Ueberimpfung auch auf die folgende Generation und können dann entweder gar nicht mehr oder nur durch komplizierte Maßnahmen wieder in ihrer Virulenz gesteigert werden (s. u.).

Neben dieser spontanen Abschwächung, welche, wie gesagt, besonders bei längerem Verweilen auf künstlichem Nährboden ohne neue Uebertragung eintritt, verfügen wir über eine große Rolle von Agentien, mittels deren wir die Virulenz der Bakterien *willkürlich in beliebigem Grade bis zum vollständigen Verlust herabsetzen* können. Der erste, welcher in dieser Beziehung systematische Versuche anstellte, welche seitdem für alle folgenden in dieser Richtung die Grundlage abgegeben haben, war PASTEUR [168], welcher den Vorgang der absichtlichen Virulenzherabsetzung an den Hühnercholerabacillen studierte. Auch bei der durch gewisse Einwirkungen willkürlich herabgesetzten Virulenz müssen wir indessen unterscheiden, ob durch das angewendete Mittel nur die Virulenz der betreffenden Generation herabgesetzt wird, so daß bei Neuübertragung die folgende Generation wieder die alte Virulenz zeigt, oder ob der künstlich herbeigeführte Virulenzverlust zu einer dauernden, sich von Generation zu Generation übertragenden Eigenschaft des betreffenden Stammes wurde. Derartige Stämme, welche einen solchen dauernden Virulenzverlust erlitten haben, nennen wir seit PASTEUR [169] *Vaccins* (s. Kap. Aktive Immunität). Bei der Einwirkung vieler Agentien ist ferner die Herabsetzung der Virulenz nur eine scheinbare, indem durch das betreffende Agens nicht so sehr diejenigen biologischen Eigenschaften des Bakteriums betroffen werden, welche für die Virulenz in Frage kommen, sondern indem durch das betreffende, auf die Kultur einwirkende Agens eine große Anzahl von lebenden Individuen abgetötet wurde und daher der infektiöse Grad einer solchen Kultur durch Verminderung der lebenden Keime ein numerisch schwächerer wird. Bei den Bakterienarten, welche vornehmlich durch ihre gelösten Gifte wirken, wie Diphtherie und Tetanus, ist das Verhalten dann so, daß das in den Kulturen vorhandene Gift durch das betreffende Agens zum größten Teile oder ganz zerstört wurde. Derartige nur scheinbare Virulenzverluste, welche, wie gesagt, nur auf einer Vernichtung sei es lebender Bakterien oder deren Gifte in einer Kulturgeneration beruhen, gleichen sich natürlich sofort wieder aus, sobald wir von der betreffenden Generation durch Umzüchtung eine neue anlegen.

Von den Methoden, welche im Laboratorium hauptsächlich zur willkürlichen Abschwächung der Virulenz von Bakterien benutzt werden, nennen wir in erster Linie *die Einwirkung erhöhter Temperaturen*. Zuerst hat dieselbe TOUSSAINT [170] bei Milzbrand angewendet, indem er Anthraxblut 10 Minuten auf 55° erwärmte. Doch ist diese Virulenzherabsetzung nur eine vorübergehende und unsichere. Die ausführlichsten Studien über die Einwirkung erhöhter Temperaturen auf die Virulenz von Bakterien verdanken wir PASTEUR, CHAMBERLAND & ROUX [171]. Diese Autoren zeigten, daß man durch verschieden lange Züchtung von Milzbrand bei erhöhter Temperatur die Virulenzherabsetzung der Bakterien willkürlich und dauernd, also als von Generation zu Generation übertragbare Eigenschaften in beliebigem Maße erzielen kann. PASTEUR und seine Mitarbeiter züchteten zu diesem Behufe die Milzbrandbacillen wochenlang in Bouillon bei 42—43°. Die nach 43 Tagen bei dieser Temperatur ge-

wonnenen Kulturen waren bei der Impfung für kein Versuchstier mehr virulent und durch kürzer dauernde Züchtung bei diesen Temperaturen ließen sich alle Varietäten der Virulenz, und zwar als dauernd von Generation auf Generation übertragbare Eigenschaft erzielen. Diese Versuche wurden von Koch, Gaffky & Loeffler[172] bestätigt. Wossnessensky[173] und Chauverau[174] zeigten, daß die Einwirkung einer Temperatur von 42—43° und die gleichzeitige Kombination mit einem auf das Drei- bis Sechsfache erhöhten Atmosphärendruck die Milzbrandbacillen bereits in 4—6 Tagen dauernd abschwächen. Seit diesen grundlegenden Arbeiten ist die Einwirkung von erhöhten Temperaturen in den verschiedensten Modifikationen auf Bakterien eines der gebräuchlichsten Mittel geworden, um die Virulenz willkürlich herabzusetzen. So wurde dieselbe zu diesem Zweck von Carl Fränkel[175] für Diphtheriebacillen, von Brieger, Kitasato & Wassermann (l. c.) für Cholera und Typhus und von vielen anderen Forschern angewendet; 2) die abschwächende Wirkung des Sonnenlichtes auf die Virulenz von Bakterien wurde zuerst von Arloing[176] für Milzbrandbacillen beschrieben. Doch scheint es sich hier nicht um einen eigentlichen Virulenzverlust, sondern um die Abtötung eines großen Teiles der lebenden Bakterien zu handeln, da wir wissen, daß die bakterienabtötende Kraft des Sonnenlichtes eine sehr große ist (Buchner[177]). Indessen behauptet Santori[178], daß die Milzbrandbacillen, ehe sie vom Sonnenlicht getötet werden, eine echte Abschwächung erleiden; 3) der Zusatz von chemischen, die Bakterien schädigenden Stoffen zu den Kulturen in solchen Quantitäten, daß dadurch nicht eine vollständige Abtötung, sondern nur eine Entwicklungshemmung hervorgerufen wird, wurde und wird von vielen Autoren zwecks Herabsetzung der Virulenz verwendet. Zum ersten Male wandten dies Mittel an Chamberland & Roux[179], indem sie Milzbrandbacillen in Bouillon züchteten, welche zu $^1/_{600}$—$^1/_{180}$ Volumen Karbolsäure oder $^1/_{2000}$—$^1/_{5000}$ Teile doppeltchromsaures Kali enthielt. Sie beobachteten dann, daß die Bakterien sich unter diesen Umständen binnen 21 resp. 10 Tagen völlig abschwächen können. Behring & Kitasato[180] verwendeten für Diphtherie und Tetanus zu dem gleichen Zweck Jodtrichlorid, Roux[181] Lugolsche Jodlösung. Ehrlich[182] empfiehlt zu dem gleichen Zweck für Tetanus Schwefelkohlenstoff. Doch handelt es sich hierbei mehr um die Zerstörung des Tetanusgiftes, nicht um eine biologische Virulenzherabsetzung der Tetanussporen, wie auch bei den Versuchen von Behring & Kitasato, sowie Roux dieses Moment der Giftzerstörung die Hauptsache sein dürfte. Auch andere Desinfektionsmittel wurden in großer Zahl zu diesem Behufe verwendet. So wurde insbesondere der Sauerstoff bereits von Pasteur (l. c.) als das Agens angesehen, welches in alten Kulturen hauptsächlich die schon oben erwähnte spontane Virulenzabschwächung besorgt. Der Sauerstoff wurde dann von anderen Autoren, sei es in Form von Ozon, sei es in Form von chemischen Verbindungen, welche leicht Sauerstoff abgeben, wie Wasserstoffsuperoxyd, Kaliumpermanganat, zwecks Abschwächung von Bakterien verwendet. Das Prinzip und die Methode bei allen diesen desinfizierenden Mitteln ist immer das oben angegebene, nämlich das betreffende Mittel in solcher Quantität abgestuft zuzusetzen, daß eine Entwicklungshemmung, indessen keine vollständige Abtötung erfolgt.

Unter dieser Kategorie dürfen wir wohl auch die die Virulenz herabsetzende Einwirkung der Elektrizität aufführen, die von Krüger[183] und Smirnow[184] beschrieben wurde. Auch die verschieden abgestufte Austrocknung der Kulturen gehört hierher. Alle diese Agentien wirken indessen weniger virulenz-herabsetzend, als daß sie vielmehr einen großen Teil der lebenden Bakterien oder deren Gifte abtöten resp. zerstören. Sehr häufig kombinieren sich die Wirkungen einzelner der hier angeführten Faktoren. So wirken bei der Pasteurschen Methode der Abschwächung des Hundswutsvirus durch das Trocknen des Markes über Aetzkali (s. Kap. Lyssa) nach Zagaris[185] Untersuchungen der Luftsauerstoff und die Austrocknung zusammen, um die Virulenzherabsetzung herbeizuführen; 4) eine ebenfalls von Pasteur & Thuillier[186] zuerst angegebene Methode der Virulenzabschwächung für manche Mikroorganismen besteht darin, dieselben mittelst einer oder mehrerer fortgesetzter Passagen durch eine Tierspecies für eine andere oder überhaupt weniger virulent zu machen. Zuerst beobachteten dieses die genannten Forscher für den Schweinerotlauf, der infolge Passagen durch das Kaninchen abgeschwächt wurde. Pasteur zeigte ferner, daß das Hundswutcontagium mittelst Passagen durch Affen an Virulenz abnimmt. Knorr[187] und Petruschky[188] zeigten, daß Streptokokken durch Passage mittelst Kaninchen dauernd an Virulenz für Mäuse abnehmen und umgekehrt. Praktisch am wichtigsten ist dieses Verhalten beim Pocken-

contagium, indem Fischer[189] zuerst einwandsfrei zeigte, daß das Vaccinecontagium das infolge Passage durch das Kalb dauernd in seiner Virulenz abgeschwächte echte Variolacontagium ist.

Umgekehrt verfügen wir nun auch über Mittel, die Virulenz von Bakterien zu steigern. Dazu gehört:

1) die häufige Ueberimpfung von Bakterien zur Erzielung frischer Generationen auf ihnen zusagenden, gut bereiteten Nährmedien. Dieses Verfahren genügt, wie schon oben erwähnt, für alle diejenigen Fälle, in welchen die Virulenzherabsetzung eine infolge Untergangs zahlreicher lebender Bakterien oder infolge Zerstörung ihrer Gifte hervorgerufene vorübergehende Erscheinung ist. Für diejenigen Bakterienarten, welche gegen die bei ihrem Wachstum entstehenden Säuren sehr empfindlich sind (s. o.), empfiehlt Martin[190] besonders seinen Nährboden, der im wesentlichen aus selbstverdautem Schweinemagen unter Zumischung von gleichen Teilen Kalbfleischbouillon besteht. Auf ihm wachsen z. B. Diphtheriebacillen ohne Säurebildung und sollen daher besonders virulent sein.

2) Auch der Zusatz bestimmter chemischer Stoffe soll nach einigen Autoren bei gewissen Bakterien virulenzerhöhend wirken. So soll nach Arloing & Cornevin[191] der Zusatz von 2 Proz. Milchsäure und Traubenzucker die Virulenz von Rauschbrand maximal steigern. Nach Blachstein[192] sollen Kaliumnitrat, Natriumphosphat und anorganische Eisensalze für Choleravibrionen virulenzsteigernd wirken. Nach Roux (l. c.) wirkt der Sauerstoff virulenzsteigernd auf Diphtheriebacillen. Umgekehrt soll nach Hueppe[193] der Abschluß von Sauerstoff virulenzsteigernd auf Cholera wirken. Brieger & Cohn[194] beobachteten, daß der Zusatz von Extrakten aus faulem Fleisch virulenzerhöhend auf Tetanus wirke. Andere Autoren empfehlen Nährmedien aus bestimmten Organen, so aus Nieren, Leber, Hirn usw., um für gewisse Bakterien eine Virulenzsteigerung zu erzielen. Indessen haben wir selbst uns niemals von einem irgendwie beträchtlichen Einflusse von Organauszügen auf die Virulenzsteigerung von Bakterien überzeugen können, im Gegenteil wirken sie weit eher virulenzherabsetzend (Brieger, Kitasato & Wassermann l. c.). Dagegen ist die Wahl und die Menge des Peptons in den künstlichen Nährmedien für sehr viele Bakterien sehr wichtig zur Erzielung einer stärkeren Virulenz. So ist nach Ehrlich & Wassermann[195] das Pepton Chapoteaut, nach H. Kossel[196] auch das Pepton Aschmann besonders geeignet für die Virulenz der Diphtheriebacillen. Andere Autoren empfehlen hierfür besonders die oben kurz beschriebene Martinsche Peptonlösung aus selbst digeriertem Schweinemagen.

Weit wichtiger als alle diese Verfahren zur Steigerung resp. zur Wiedererlangung der verloren gegangenen Virulenz ist

3) die öfters wiederholte Passage der Mikroorganismen durch den empfänglichen Tierkörper. Zuerst sah Davaine[197] bei Anwendung dieses Verfahrens eine Virulenzsteigerung der Mäuseseptikämiebacillen. Zielbewußt zur Steigerung der Virulenz wandte dasselbe zuerst Pasteur[198] an, indem er die Virulenz des Schweinerotlaufs durch Passagen von Taube auf Taube erhöhte, während, wie erinnerlich, durch Passage von Kaninchen zu Kaninchen dieselbe nach seinen Untersuchungen herabgesetzt wurde. Seit diesen Untersuchungen ist die Tatsache, daß mehr oder weniger lange fortgesetzte Passagen durch den Tierkörper die Virulenz der Bakterien für diese Tierart oder sogar für alle empfänglichen Tierarten (cf. indessen die oben erwähnten Ausnahmen von Pasteur, Knorr und Petruschky) erhöhten, allseitig festgestellt worden*). Die Hauptsache dabei ist, daß das betreffende Tier an der Infektion erkrankt resp. stirbt und man aus den Organen**) desselben die Infektionserreger durch Kultur wiedergewinnen kann. Es ist deshalb für den Erfolg gleichgültig, ob man zu den Passagen von Haus aus sehr empfäng-

*) Für den von Danysz (Ann. Past., 1900) gefundenen, für Ratten pathogenen Mikroorganismus stellten indessen im Gegensatze hierzu Danysz selbst (l. c.), sowie Kister & Koettgen (Deutsche med. Wochenschr., 1901), Abel (ebd.), Bronstein (ebd., 1902), sowie Kolle (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 36) fest, daß er infolge fortgesetzter Passagen durch Ratten an Virulenz verliert.

**) Bei manchen Bakterienarten scheinen die aus bestimmten Organen nach Tierpassagen gezüchteten Mikroorganismen besonders virulent zu sein. So geben Kolle und Martini (Deutsche med. Wochenschr., 1902) an, daß bei Passagen von Pestbacillen durch den Tierkörper mittels Inhalation, die aus der Lunge der gestorbenen Tiere gewonnenen Pestbacillen besonders virulent waren.

liche Tiere benutzt, oder ob man weniger empfängliche Tiere durch besondere Eingriffe (Rückenmarksdurchschneidung, Sawtschenko[199]; gleichzeitige Einverleibung von Aggressin [s. oben], Injektion von Antikomplement zwecks Resistenzherabsetzung, Wassermann l. c. und Himmel[200]) künstlich in ihrer Empfänglichkeit erhöht, so daß sie an der Injektion der für sie sonst wenig virulenten Keime nunmehr erkranken. Man steigert dann hierdurch die Virulenz für diese sonst refraktären Tiere. Dies beobachtete Sawtschenko für Milzbrandbacillen bei Tauben, denen er das Rückenmark durchtrennt hatte, Fermi & Salsana[201] für Hühnertuberkulose bei Meerschweinchen, deren angeborene Resistenz für diese Bakterienart sie durch Injektion von Traubenzucker und Milchsäurelösung herabgesetzt hatten, Himmel für den Bacillus des Ulcus molle, indem er nach dem Vorgange von A. Wassermann durch Antikomplement die Empfänglichkeit der Meerschweinchen erhöhte. Metschnikoff[202] und Bordet[203] geben sogar an, daß Mikroorganismen durch den Aufenthalt in dem Organismus eines gegen die betreffende Bakterienart künstlich immunisierten Tieres noch virulenter werden, als dieses mittelst Passage durch empfängliche Tiere möglich sei (s. später).

Die Steigerung der Virulenz mittelst Passage durch den Tierkörper ist wohl so zu erklären, daß seitens der normalen Widerstandskräfte des Organismus die weniger aktiven Elemente der Kultur vernichtet werden und nur die aktivsten, also virulentesten übrig bleiben, demnach eine Art Auswahl der lebens- und funktionskräftigsten Individuen stattfindet. Da nun bereits das frische Serum sehr stark bakterienvernichtend wirkt (s. später), so haben manche Autoren vorgeschlagen, die Virulenz statt vermittelst Passage durch den lebenden Organismus mittelst Passagekulturen im frischen Serum der betreffenden Tierart zu erhöhen. So berichtet Roger (l. c.), daß er die Virulenz von Streptokokken durch fortlaufendes Ueberimpfen in Kaninchenserum steigern konnte. In Uebereinstimmung damit hat Trommsdorff[204] gefunden, daß sich Bakterien durch fortlaufende Uebertragung durch frisches Serum an die im Serum befindlichen bakteriziden Stoffe gewöhnen können und daß daher solche Passagekulturen weniger stark von dem frischen Serum abgetötet werden als gewöhnliche Kulturen. Danysz[205] will beobachtet haben, daß bei diesen Passagekulturen im frischen Serum die Bakterien, in seinem Falle Milzbrandbacillen, sich mit einer Art Schleimhülle (Kapsel, s. oben) umgeben, welche einen Schutz gegen die bakteriziden Kräfte des Serums verleiht, gleichsam ein Antikörper gegen diesen ist. Aus diesen Erwägungen empfehlen manche Autoren zur Erhöhung oder Erhaltung der Virulenz Passagekulturen in dem betreffenden gegen diesen ist. Aus diesen Erwägungen empfehlen manche Autoren zur Erhöhung oder Erhaltung der Virulenz Passagekulturen in dem betreffenden Immunserum (Shaw[206], Hamburger[207], Ainley-Walker[208], R. Pfeiffer[209], R. Pfeiffer & Friedberger[210], Müller[210a]). Wenn nun auch nicht zu zweifeln ist, daß es bei einer Reihe von Bakterien gelingt, mittelst Passagen einfach in frischem Serum oder in Immunserum die Virulenz zu steigern, so ist nach unseren Erfahrungen diese Steigerung doch nicht so hoch und prompt eintretend, wie bei der Passage durch den lebenden Organismus, in welchem doch noch andere Faktoren mitwirken als nur die Anpassung und Gewöhnung an die bakteriziden Substanzen, die wir im extravaskulären Serum konstatieren können.

Zur exakten Beurteilung der Rolle, welche der Virulenz der Infektionserreger im einzelnen Infektionsfalle beim Menschen zukommt, fehlt uns bisher ein Verfahren, das uns sicher gestattet, den Virulenzgrad, welchen ein Mikroorganismus für den Menschen besitzt, zu bestimmen. Denn, wie schon oben erwähnt, ist es nicht ohne weiteres angängig, von einer besonders hohen Virulenz im Tierexperiment den gleichen Rückschluß für den Menschen zu machen. Dies geht sicher aus den bereits angeführten Experimenten von Koch & Petruschky[211] hervor, welche zeigten, daß Streptokokken, die eine maximale Virulenz für Kaninchen besaßen, am Menschen nicht imstande waren, Erysipel zu erzeugen. Für andere Bakterien scheint dagegen nach den bisherigen Versuchen eine gewisse Uebereinstimmung zwischen besonderer Virulenz im Tierexperimente und besonderer Schwere des betreffenden Falles beim Menschen zu bestehen. So gibt Vagedes (a. a. O.) an, daß die Fälle von Tuber-

kulose, aus denen er Tuberkelbacillen mit besonderer Virulenz für Kaninchen und Ratten gewinnen konnte, auch beim Menschen sehr bösartig verlaufen seien, und STUERTZ[212] behauptet, daß auch die Virulenz von Pneumokokken bei Mäusen mit der beim Menschen übereinstimme, so daß man aus der Virulenz des pneumonischen Sputums im Mäuseversuche prognostische Rückschlüsse für die Schwere beim Menschen machen könne. JÜRGENS[213] bestätigt diese Befunde zum Teil, es zeigten sich aber soviel Schwankungen in der Virulenz, daß prognostische Anhaltspunkte nicht gewonnen werden konnten. Infolge dieser Schwierigkeit, aus dem Tierexperimente allgemeingültige Rückschlüsse darauf zu machen, welche Virulenz ein Infektionserreger beim Menschen im vorliegenden Falle gerade hat, wäre es demnach ein großer Vorteil, wenn wir andere sichere Anzeichen für die Beurteilung dieses Punktes hätten. Es liegen indessen auf diesem Gebiete bisher nur wenige eingehende Arbeiten vor. TSCHISTOWITSCH[214] gibt an, daß das Fehlen der Leukocytose bei Pneumonie (s. unten) immer den Rückschluß auf die Infektion mit besonders virulenten Pneumokokken gestattet, da er bei seinen Experimenten an Kaninchen nachweisen konnte, daß wenig virulente Pneumokokken eine Leukocytose, sehr stark virulente dagegen eine Verminderung der Leukocytose im Blute erzielen. Uebereinstimmend damit gibt nach seinen Untersuchungen am Menschen auch hier das Fehlen der Leukocyten bei Pneumonie eine schlechte Prognose. A. FRAENKEL (l. c.) glaubt aus dem zahlreichen Vorkommen der Pneumokokken bei cronpöser Pneumonie im Blute denselben Schluß machen zu dürfen. BEYER[215] schlägt vor, zwecks Konstatierung des Virulenzgrades in die Mitte der besäeten Agarplatte ein kleines Stück metallischer Silberfolie zu legen. Je größer die Zone um die Silberfolie ist, welche wachstumsfrei bleibt, desto weniger virulent sollen die Keime sein. Bei sehr hoher Virulenz wachsen die Keime bis dicht an die Silberfolie heran. Von besonderer Wichtigkeit für die vorliegende Frage schienen die Angaben von MARX & WOITHE[216]–[218], daß man die Virulenz von Mikroorganismen bei menschlichen und tierischen Infektionen nach der Zahl der Individuen, welche BABES-ERNSTsche Körperchen tragen (s. GOTSCHLICH, d. Hb.), beurteilen könne. Je zahlreicher diese Keime in einem Krankheitsprodukte oder in einer Kultur vertreten seien, desto virulenter sei der betreffende Mikroorganismenstamm. Es haben indessen die Arbeiten von ASCOLI[219] sowie KROMPECHER[220] und GAUSS[221] ergeben, daß eine Uebereinstimmung zwischen Anzahl der BABES-ERNSTsche Körperchen tragenden Bakterien und Virulenz nicht als allgemeingültiges Gesetz aufzustellen ist. So konnte GAUSS die Virulenz eines Pyocyaneusstammes durch Tierpassagen maximal um das mehr als Vierzigfache des anfänglichen Virulenzgrades steigern, ohne daß sich bei einem einzigen Keime der höchst virulent gewordenen Kultur BABES-ERNSTsche Körperchen nachweisen ließen.

Wenn wir also auch, wie aus dem eben Gesagten hervorgeht, bisher kein sicheres Verfahren besitzen, um die Virulenz eines Infektionsstoffes für den Menschen beurteilen zu können, so dürfen wir trotzdem in Analogie mit dem Verlaufe von Infektionen im Tierexperimente, in welchem, wie schon hervorgehoben, die Virulenz eine sehr große Rolle spielt, diese auch als einen sehr wichtigen Faktor für den Grad und die Schwere einer

Infektion beim Menschen annehmen. Freilich wäre es irrig, wie manche Autoren es anzunehmen scheinen, die Virulenz als einzigen ausschlaggebenden Faktor für die verschiedene Schwere des Verlaufes einer Infektion anzunehmen. Es kommen hierfür noch die mannigfachsten anderen Punkte in Betracht, die wir im vorhergehenden bereits auseinandergesetzt haben und die, wie die Misch- und Sekundärinfektionen, noch besprochen werden sollen. Daß die Virulenz allein nicht den Verlauf einer Infektion beim Menschen bestimmt, ersehen wir aus den Experimenten von Petruschky (l. c.), in welchen ein und derselbe Streptokokkenstamm bei der einen Patientin ein sehr heftiges Erysipel erzeugte, bei der anderen dagegen kaum eine lokale Reaktion hervorrief. Auch epidemiologische Erfahrungen lehren dasselbe, indem bei Epidemieausbrüchen in einem örtlich beschränkten kleinen Kreise, woselbst also der gleiche Infektionsstoff für alle Infizierten vorliegt, z. B. bei Cholera auf Schiffen, trotzdem der Infektionsverlauf und die Schwere des Falles bei den verschiedenen Individuen im weitesten Grade schwankt. Für die Annahme aber, daß sich eine ganze Bakterienspecies als solche im Laufe der Zeit dauernd in ihrer Virulenz abgeschwächt habe, wie dieses z. B. von dem Diphtherie- oder vom Maserncontagium behauptet wurde, fehlt jeder begründete Anhaltspunkt. Bei diesen scheinbaren Abschwächungen einer ganzen Mikroorganismenspecies spielen Faktoren mit, welche mit der Virulenz nichts zu tun haben und welche auf das innigste mit der Vererbung der Immunität und der persönlichen Disposition (s. dieses Kap.) zusammenhängen. Denn wir sehen, daß die Masern unter einer Bevölkerung, welche bisher von ihnen verschont war, noch heute ebenso schwer verlaufen wie dieses früher bei uns der Fall war.

Was nun die Wirkung der Infektionserreger im infizierten Organismus angeht, so können wir hierbei unterscheiden zwischen **lokalen** und **allgemeinen** Wirkungen.

Unter lokalen Wirkungen verstehen wir die Veränderungen, welche die Infektionserreger oder deren Gifte an ihrem Sitze auf das Gewebe ausüben. Diese lokale Wirkung äußert sich erstens in spezifischen (d. h. nur dem betreffenden Mikroorganismus eigentümlichen) Einwirkungen auf das Gewebe und zweitens in Form der Entzündung, und zwar der gewöhnlichen Entzündung in ihren verschiedenen Graden oder der proliferativen Entzündung mit Knötchen- und Geschwulstbildung (Granulationsgeschwulst Virchows, infektiöse Granulationsgeschwulst Zieglers). Unter dem Einflusse von Mikroorganismen sehen wir alle Grade und Formen der Entzündung entstehen, so daß man eine Zeitlang überhaupt zweifelte, ob es eine Entzündung ohne Mikroorganismen gibt. Wir beobachten seröse, fibrinöse, eitrige, croupöse, sogen. diphtherische, hämorrhagische, nekrotisierende und gangräneszierende Entzündungen, ferner proliferative Vorgänge, die zu Neubildungen von Stecknadelkopfgröße bis zu großen Knoten führen können. Alle diese mannigfaltigen pathologischen Prozesse haben ihre Ursache in den Wirkungen, welche die im Gewebe vorhandenen Mikroorganismen und deren Gifte ausüben. Das Verhalten ist indessen nicht derart, daß einem bestimmten Mikroorganismus stets und ausnahmslos die Fähigkeit zukommt, eine bestimmte Form der Entzündung hervorzurufen. Wohl gibt es gewisse Formen der lokalen Wirkung, welche an die Anwesen-

heit bestimmter Mikroorganismen gebunden, diesen spezifisch sind, z. B. die Tuberkelbildung dem Tuberkelbacillus, die Bildung von Rotzknoten dem Rotzbacillus (s. oben). Aber diese gleichen Bakterien können, wie man sich im Tierversuche überzeugen kann, außer dieser ihrer spezifischen lokalen Wirkung auch noch die der gewöhnlichen Entzündung hervorrufen.

Was die Frage betrifft, ob alle Mikroorganismen an dem Orte, woselbst sie in das Gewebe zuerst eindringen, also an der Eintrittspforte, lokale Veränderungen hervorrufen, so ist dies nicht der Fall. Besonders die Streptokokken dringen sehr oft in das Gewebe ein und verbreiten sich rasch im Organismus, ohne daß an ihrer Eintrittspforte eine lokale Reaktion erfolgt. Wir nennen solche Fälle kryptogenetische. Beim Pestbacillus ist es sogar die Regel, daß er die Haut ohne lokale Reaktion durchwandert, um erst in den regionalen Lymphdrüsen lokale Affektionen zu machen. Von besonderem Interesse ist die Frage für die Infektion mit Tuberkelbacillen, doch ist sie hier strittig. Während Baumgarten[222] und Tangl[223] der Meinung sind, daß die Tuberkelbacillen überall, wo sie eindringen, auch die spezifischen Veränderungen hervorbringen müssen, berichtet besonders Cornet[224], daß Tuberkelbacillen die unverletzte Schleimhaut passieren können, ohne an Ort und Stelle irgendeine krankhafte Veränderung zu erzeugen. Diese Frage ist besonders in neuester Zeit eingehend studiert und in letzterem Sinne entschieden worden (v. Behring, Calmette s. oben, Orth, Schlossmann & Engel, Dobroklonski, Uffenheimer u. a., s. Kap. Tuberkulose). Die Schnelligkeit, mit welcher eingedrungene Mikroorganismen von der Eintrittspforte aus sich verbreiten können, geht aus den Experimenten von Schimmelbusch[225] hervor. Schimmelbusch konnte bei der Einimpfung auf frischen blutenden Wunden bei Mäusen Milzbrand bereits nach einer halben Stunde in Lunge, Leber, Milz und Nieren, Pyocyaneus sogar schon nach 5 Minuten dort nachweisen. Indessen bestehen in dieser Hinsicht Verschiedenheiten unter den Infektionserregern, so bleibt das Lyssacontagium weit länger an der Eintrittspforte liegen, ehe es sich im Organismus verbreitet. Es berichtet hierüber Bombicci[226], daß man bei Einimpfung von Lyssacontagium in die vordere Augenkammer durch Enukleation des Auges noch einen Tag nach der Impfung den Ausbruch der Wut bei Kaninchen verhindern kann. Besonders wichtig ist diese Frage für Lues wegen der eventuellen Exzision des Primäraffektes zwecks Verhütung der Allgemeininfektion. Doch haben auch hier die neueren Experimente an Affen (A. Neisser l. c.) ergeben, daß die Allgemeinverbreitung der Spirochäten weit rascher erfolgt, als man früher annahm.

Fragen wir uns, wodurch die Mikroorganismen an Ort und im Gewebe lokale Reaktionen hervorrufen, so könnte man in erster Linie an eine Art Fremdkörperwirkung denken. Indessen ist es bei näherer Betrachtung der im Verlaufe von Infektionen auftretenden lokalen Veränderungen leicht nachzuweisen, daß dieser Faktor, also der mechanische Reiz von Fremdkörpern im Gewebe, keine hervortretende Rolle dabei spielt. Dies geht vor allem daraus hervor, daß gewisse lokale Reaktionen ausschließlich gewissen Mikroorganismen spezifisch eigen sind und von keinem anderen hervorgebracht werden können, wie z. B. die Tuberkelbildung. Es sind also die lokalen Reaktionen des Gewebes nicht als mechanische,

sondern als biologische Wirkung der eingedrungenen Infektionserreger aufzufassen. Die weitere Frage, ob diese Wirkungen an das Leben der Infektionserreger gebunden oder vielmehr durch chemische Stoffe der Bakterien, also durch Bakteriengifte, hervorgebracht werden, ist vielfach experimentell geprüft und einwandsfrei in letzterem Sinne für eine Reihe von Infektionserregern entschieden worden. Besonders beweisend in dieser Hinsicht sind die Experimente von Prudden & Hodenpyl[227], Strauss & Gamaleia[228], Vissmann[259], Grancher, Ledoux, Lebard[530], welche zeigten, daß auch nach der Injektion toter Tuberkelbacillen in den Kreislauf im Gewebe Knötchen vom histologischen Bau der Tuberkel entstehen. Ferner beweist das gleiche die Tatsache, daß man mit dem keimfreien Diphtheriegift die gleichen lokalen Entzündungserscheinungen hervorzurufen vermag wie mit den lebenden Diphtheriekulturen. Zur Hervorbringung lokaler Veränderungen im Gewebe sind alle Bakterien, auch die Saprophyten befähigt, sofern die letzteren in der nötigen Menge vorhanden sind (Knüpfel[231]). Das Protoplasma aller Bakterien wirkt auf das Gewebe reizend und in höherer Konzentration eitererregend.

Unter den verschiedenen Formen der lokalen Reaktion war insbesondere die im Verlaufe von Infektionen so häufig auftretende Eiterung der Gegenstand zahlreicher experimenteller Arbeiten, da gerade das Studium der eiterigen Entzündung als Prototyp der Entzündung Aufschluß über das gesamte Wesen der Entzündung zu geben versprach. Nachdem bereits Pasteur[232] das Auftreten von Eiter nach Injektion abgetöteter pyogener Kokken experimentell beobachtet hatte, brachte zuerst Leber[233, 234] das Auftreten der Eiterung mit der von Pfeffer[235] untdeckten Chemotaxis in Verbindung. Sowohl Leber (l. c.) wie Pekelharing[236] und insbesondere Metschnikoff[237], sowie dessen Schüler Massart & Bordet und Gabritschewski[238], ferner H. Buchner[239] zeigten experimentell an Tieren unzweideutig, daß die meisten Bakterien positive chemotaktische Stoffe besitzen, welche die Leukocyten im Gewebe anlocken und daher zu einer Ansammlung von Leukocyten, zur Eiterung führen. Nachdem bereits Leber in Staphylokokken einen bestimmten Stoff gefunden hatte, das Phlogosin, welches chemotaktische Wirkung auf Leukocyten und damit Eiterung hervorruft, beschäftigten sich besonders H. Buchner (l. c.) und sein Schüler Römer[240] mit den eitererregenden Stoffen in Bakterien. Diese Autoren konstatieren, daß durch Auskochen und Mazeration hergestellte Bakterienextrakte eitererregend wirken und nannten die in diesem Extrakt befindlichen, Eiweißreaktion gebenden, entzündungserregenden Stoffe Proteïne (s. Kap. Bakteriengifte).

Die Proteïne lassen sich, wie Buchner zeigte, aus allen Bakterien, seien sie Parasiten oder Saprophyten, darstellen. Derartige Proteïne wirken nicht nur anlockend auf Leukocyten, sondern sie erzeugen auch, in die Blutbahn injiziert, wie Gärtner & Römer[241] zeigten, Beschleunigung des Lymphstromes, so daß nicht zellige, sondern auch seröse Extravasation unter ihrem Einflusse erfolgt. So interessant alle diese Befunde auch sind, so sind indessen die Proteïne höchstens Substanzen, welche bei der Entzündung und Eiterung infolge größerer Mengen abgestorbener Bakterienkörper im

Organismus in Frage kommen. Darauf deutet bereits hin, daß diese entzündungserregende Eigenschaft den Proteïnen aller Bakterien ohne Ausnahme zukommt, und quantitative und qualitative Unterschiede in der Wirkung nur in geringem Maße bei den einzelnen höchst pathogenen oder den nicht pathogenen Mikroorganismen zu beobachten sind. Es ist also irrig, wie es vielfach geschieht, diese chemotaktisch und lymphagog wirkenden Substanzen der toten Bakterienleiber, die bei Auskochen oder Mazeration von Kulturen erhalten werden, ausschließlich als diejenigen Substanzen anzusehen, welche auch beim spontanen Ablauf der Infektion stets die lokalen Veränderungen erzeugen. Vielmehr sind es hier die komplizierten labilen Verbindungen, welche wir als Bakterientoxine bezeichnen (s. Kap. Bakteriengifte) und über deren chemische Konstitution wir noch so gut wie nichts wissen. Es ist besonders beim Diphtheriebacillus leicht experimentell nachzuweisen, daß das gleiche Toxin, welches die allgemeinen Wirkungen macht, auch die lokale Entzündung am Orte seines Sitzes im Gewebe verursacht. Denn die Immunisierung gegen das eine Gift hebt beides auf; besonders ist dies auch aus dem schönen Versuche Ehrlichs[242] über die gleichzeitige Aufhebung der lokalen und allgemeinen Wirkung von Abrin durch die Immunität zu sehen, eines Stoffes, der sich ja ganz analog wie ein Bakteriengift verhält.

Also diese entzündungs- und eitererregende Wirkung der Proteïne ist nicht zu verwechseln mit der lokalen spezifischen Wirkung der eigentlichen labilen Bakterientoxine. So wissen wir auf Grund vielfacher bakteriologischer Erfahrungen und besonders auch nach den auf der Gerhardtschen Klinik in Berlin angestellten Untersuchungen, daß manche Bakterien, wenn sie in den Pleuraraum gelangen, fast stets ein eitriges pleuritisches Exsudat, andere dagegen viel häufiger ein seröses im Gefolge haben. — So waren unter 12 pleuritischen Exsudaten, in welchen sich der Friedländersche Kapselbacillus fand, alle eitrig. Unter 14 Exsudaten mit Typhusbacillen blieben 7 serös, 6 wurden eitrig, eines hämorrhagisch. Unter 35 Pleuraexsudaten mit Streptokokken-Befund blieb nur eines serös, dagegen wurden von 145 Pleuraexsudaten, in welchen Pneumokokken die Aetiologie bildeten, nur 36 eitrig, 109 blieben serös. — Man wird überhaupt Baumgarten (l. c.) vollständig beipflichten, wenn er davor warnt, die an Tieren gerade betreffs dieser Fragen experimentell gewonnenen Befunden ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen, da das menschliche Gewebe weit disponierter zu allen Formen der Entzündung und besonders der Eiterung ist, wie das der zu unsereren Experimenten verwendeten Tiere. Es bewirken also die Bakterien und deren Stoffe beim Menschen bereits in solchen minimalen Quantitäten starke entzündliche lokale Reaktionen, in denen sie von Tieren fast reaktionslos vertragen werden. Hierzu kommt, worauf A. Wassermann & Citron (l. c.) aufmerksam machten, auch die ganz verschiedene Toleranz der einzelnen Körpergewebe des Menschen gegen Infektionen.

Wie schon oben erwähnt, kann ein und derselbe Mikroorganismus alle möglichen Formen der gewöhnlichen Entzündung machen. So erzeugen, um nur ein Beispiel zu nennen, Streptokokken ebenso gut seröse wie fibrinöse wie eitrige Entzündung, die alle nur einen verschiedenen Grad der ätiologisch einheitlichen lokalen Reaktion

darstellen. Neben der Menge und der Virulenz der Infektionserreger kommen hierfür die mannigfaltigsten Faktoren in Betracht, so vor allem die anatomische und biologische Beschaffenheit des betreffenden Gewebes, das Sitz der Infektion ist, Punkte, die wir schon oben beim Beispiele der verschiedenen klinischen Entzündungsformen, welche ein und derselbe Streptococcus je nach seinem Sitze im Peritoneum, in den Lymphspalten der Haut, dem lokalen Unterhautbindegewebe usw. hervorbringen kann, berücksichtigt haben. Dortselbst haben wir auch bereits die Experimente von Petruschky angeführt, welcher mit dem Streptococcus, der aus einer eitrigen Parametritis und Peritonitis stammte, typisches Erysipel erzeugen konnte, wenn er ihn in die Lymphspalten der Haut brachte. Das gleiche Factum bestätigt Sippel[243]. Lanz[244] berichtet ebenfalls über einen derartigen Fall, welcher die verschiedensten Formen der lokalen Reaktion, progrediente Eiterung im Knochenmark, Erysipel und tiefen abgekapselten Abszeß seitens ein und desselben Infektionserregers bei dem gleichen Individuum, beweist je nach dem Sitze desselben in verschiedenen Körpergeweben. Manche Autoren nehmen direkt eine besondere Disposition gewisser Körpergewebe für eine bestimmte Entzündungsform an. So schließt Schrank[245] aus dem Umstande, daß er bei eitrigen Prozessen des Knochenmarks im anliegenden Perioste unter dem Einflusse der gleichen Infektionserreger stets nur seröse Entzündung fand, auf eine geringere Disposition des periostalen Gewebes zu eitriger Entzündung. Auch nach Herman[246], der diese Frage experimentell am Kaninchen studierte, sollen sich die verschiedenen Körperregionen sehr verschieden disponiert zu bestimmten Formen der Entzündung, z. B. der eitrigen, zeigen (cf. A. Wassermann & Citron l. c.). So sei zu suppurativen Entzündungen am stärksten die vordere Augenkammer, am schwächsten die Peritonealhöhle der Kaninchen disponiert. Auch aus anderen Experimenten ersehen wir den Einfluß, den der anatomische Sitz der Infektion auf die Art der lokalen Veränderung hat. So erzeugen Diphtheriebacillen und Diphtheriegift bei Meerschweinchen subkutan eine seröse oder hämorrhagische Entzündung, auf der Schleimhaut der Vulva oder der Trachea dagegen die Bildung einer croupösen Entzündung mit Pseudomembranen (Roux & Yersin l. c.). Besonders zeigt sich diese verschiedene lokale Reaktionsfähigkeit der Gewebe, bei der feinste biologische Unterschiede in der physikalischen und chemischen Konstruktion offenbar eine große Rolle spielen, wenn wir die verschiedenen Tierspecies und den Menschen vergleichen. Der Mensch ist zu eitriger Entzündung am meisten disponiert, dann folgen Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen. So erzeugt der gleiche Milzbrandbacillus sehr häufig bei Mäusen lokal seröse Exsudation, bei Ratten dagegen Eiterung. Poliakoff[247] kommt auf Grund seiner Experimente dagegen zum Schlusse, daß der gleiche Infektionserreger eitrige Entzündung errege, wenn durch längere Zeit stetig kleinste Mengen der entzündungserregenden Substanz auf das Gewebe wirken, dagegen nur geringe lokale Reaktion, wenn auch nur kurze Zeit größere Mengen einwirken. Doch scheinen diese Experimente, welche mit abgetötetem Bacterium coli und Staphylococcus aureus, die innerhalb Kollodiumsäckchen Kaninchen in das Gewebe eingeführt wurden, angestellt sind, nicht so recht beweisend für die obige Annahme des Autors.

Was nun das Wesen und die Bedeutung des lokalen Entzündungsprozesses bei der Infektion angeht, so ist hier nicht der Ort, um diese Probleme vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus zu besprechen, vielmehr soll dies nur im Hinblick auf den Zusammenhang der Entzündung mit der allgemeinen Auffassung der Infektion erfolgen. In dieser Hinsicht betrachten von Leber (l. c.) an die meisten Autoren, an ihrer Spitze Metschnikoff (l. c.), den Entzündungsprozeß als direkte Abwehrreaktion des Organismus gegenüber den eingedrungenen Infektionserregern. Nach ihnen findet in jedem entzündeten Gewebe ein Kampf zwischen den schädigenden Kräften der Mikroorganismen und den schützenden Kräften des Organismus statt. Im Mittelpunkte der gesamten Entzündung und dieses Kampfes steht nach Metschnikoff die von seiten der Mikroorganismen auf die Leukocyten ausgeübte positive Chemotaxis, indem die herbeigelockten und extravasierten Leukocyten als mächtigste Waffe des Organismus die Bakterien zu vernichten vermögen (Phagocytose cf. betr. Kapitel Metschnikoff, d. Handb.). Andere Autoren dagegen wie Buchner (l. c.), Römer (l. c.), Gärtner (l. c.), Bier[248], A. Wassermann[249] erkennen der serösen Extravasation im Hinblick auf die bakteriziden Kräfte der Körperflüssigkeiten einen der zelligen an Bedeutung für die Abtötung der eingedrungenen Infektionserreger gleichen Einfluß zu (s. Kap. Immun.). In dieser Hinsicht haben die neueren Versuche von Denys, Leclainche, Neufeld, Wright (Lit. s. später) ergeben, daß beide Ansichten zu Recht bestehen, indem die Phagocytose auf der kombinierten Wirkung von Serum und Leukocyten beruht.

Der Frage, ob die Entzündung direkt Heilzweck gegenüber der Infektion hat, ist, abgesehen von den zahlreichen Arbeiten Metschnikoffs[250] und seiner Schüler (Lit. s. Metschnikoff: L'immunité dans les maladies infectieuses, Paris, Masson & Cie, und Kap. Metschnikoff d. Handb.), die sich mit diesem Problem beschäftigten, auch von anderen Autoren experimentell näher getreten worden. So beobachtete Buchner[251] in Experimenten, daß eine entzündete Gewebszone befähigt ist, den Fortschritt einer um sich greifenden Infektion im Gewebe zu hemmen.

Die Auffassung, daß der Entzündungsvorgang eine nützliche Reaktion des Körpers auf einen schädlichen Reiz darstelle, bildete die Grundlage für die therapeutischen Bestrebungen Biers[252], die Vorgänge, welche sich im natürlichen Verlauf der Entzündungen abspielen, mittels Stauungshyperämie in den erkrankten Geweben künstlich zu steigern. Heute spielt diese Biersche Stauungstherapie in der Chirurgie ein hervorragendes therapeutisches Mittel, wenn auch keineswegs die Wirkungsweise der Stauungshyperämie völlig aufgeklärt ist (s. Shimodaira[253]).

Samuel[254] und Roger[255, 256] zeigten, daß Durchschneidung des Sympathicus und darauf folgende Gefäßhyperämie und Extravasation am Kaninchenohre einen milderen Verlauf von Streptokokkeninfektion am Ohre erzeuge. Umgekehrt bringe die Durchtrennung des N. auricularis major am Kaninchenohre Verengerung der Gefäße, mangelnde Extravasation und daher heftigeren Verlauf des Impferysipels am Ohre hervor. Filehne & Cobbett[257] zeigten, daß an Kaninchenohren, die durch künstliche Erwärmung stark hyperämisch gemacht waren, ein Erysipel milder verlaufe. Alle diese letzteren Autoren

sehen in der Hyperämie, also in der humoralen Extravasation, ein Hauptkampfmittel des Organismus. Auch Cobbett & Melsome[258] kommen auf Grund ihrer Experimente zu dem Schlusse, daß die Entzündung bei Kaninchen ein Schutzmittel gegenüber schwächeren Mikroorganismen wie Erysipelstreptokokken und Pyocyaneus sei. Gegenüber vollvirulenten dagegen, für welche die Tiere eine sehr geringe angeborene Resistenz besitzen, wie Milzbrand, Diphtheriebacillen und vollvirulente Pneumokokken, konnten sie keinen Schutz seitens des entzündeten Gewebes in bezug auf die Verbreitung der allgemeinen Infektion konstatieren. Es stimmt dies überein mit Beobachtungen, die schon früher Lubarsch[259] gemacht hatte. Auch nach unserer Ansicht beweisen alle hier angeführten und ähnlichen Experimente (wie dies bereits Kruse[260] und Lubarsch (l. c.) aussprachen), in welchen mit Streptokokken an den durch die verschiedensten Momente in Hyperämie und Entzündung gesetzten Kaninchenohren experimentiert wurde, nichts für die vorliegende Frage. Denn abgesehen davon, daß Streptokokken überhaupt bei Kaninchen am Ohre durchaus nicht zuverlässig in allen Fällen Erysipel erregen, so ist selbst in den Fällen, in welchen ein Erysipel am Ohre auftritt, der Verlauf desselben nach Intensität und Schwere ein ungemein schwankender. Man kann infolgedessen nie mit Sicherheit behaupten, ob das Nichteintreten des Erysipels oder der gelindere Verlauf desselben eine Folge der gleichzeitig erzeugten oder kurz vorausgegangenen Entzündung war. Indessen trotz dieser nichts beweisenden Tierexperimente kann darüber kein Zweifel sein, daß die Entzündung oder, richtiger gesagt, die in ihrem Gefolge auftretende Konzentrierung von Leukocyten und Körperflüssigkeit an einer Stelle des Gewebes infolge der den Zellen und Säften innewohnenden bakteriziden Kräfte (s. Kap. bakterizide Immunität) entwickelungshemmend und abtötend auf die im Entzündungsherde befindlichen Mikroorganismen wirken und so die Infektion lokalisieren, am Weiterschreiten verhindern kann. Aber ebenso irrig wie dies gänzlich zu leugnen, wäre die Ansicht, in jeder entzündlichen lokalen Reaktion bei Infektionsprozessen eine teleologische Einrichtung zwecks Abwehr zu sehen. Es gibt vielmehr genügend Fälle, in denen die besonders starke lokale Reaktion nicht die Ursache des leichteren und lokal bleibenden Infektionsprozesses, sondern die Folge einer durch ganz andere Momente bereits vor Eintritt der Entzündung vorhandenen allgemeinen Resistenz oder Immunität des Organismus ist (s. Künstliche Immunität). So sehen wir bei Meerschweinchen, denen wir nur einen gewissen Grad von Immunität, nicht einen vollständigen Schutz gegen Diphtherie mittels Antitoxin gegeben haben, nunmehr unter dem Einfluß des Diphtheriegiftes an der Injektionsstelle eine mächtige lokale Entzündung entstehen, die sich alsdann demarkiert und zur Nekrose der betreffenden Gewebspartie mit Ueberleben des Tieres führt, während ein normales Meerschweinchen bei der gleichen Dose Diphtheriegift im Gegenteil fast keine lokale Reaktion am Orte der Injektion zeigt, sondern rasch unter den allgemeinen Wirkungen des Giftes zugrunde geht. So sehen wir beim Menschen in der Rekonvaleszenz nach Typhus, wenn in seinem Blute die spezifisch bakteriziden Stoffe gegen Typhusbacillen kreisen (s. später) unter dem Einfluß der Typhusbacillen lokal bisweilen eitrige Prozesse entstehen, sogen. posttyphöse Eiterungen. In diesen Fällen ist dann

die lokale Reaktion nicht die Ursache, daß der Diphtherie- und der Typhusprozeß lokalisiert bleiben, sondern dafür sind die Ursache die im Blute kreisenden spezifischen Antitoxine und bakteriziden Substanzen, also der eingetretene allgemeine Immunitätsgrad: die stärkere lokale Affektion ist nur ein Ausdruck dieser allgemeinen Immunität. Es kann demnach, wie wir sehen, eine lokale Reaktion, also zumeist die Entzündung in ihren verschiedenen Graden, beim Menschen sowohl die Ursache für Lokalisierung und damit milderen Verlauf einer Infektion sein, als auch umgekehrt die Lokalisierung nur die Folge einer auf ganz anderen Ursachen beruhenden allgemeinen künstlichen oder angeborenen Resistenz darstellen kann, oder drittens sie ist einfach der Ausdruck der schädlichen Wirkung der Mikroorganismen und ihrer Produkte auf das Gewebe. Allgemeingültig in teleologischer Beziehung lassen sich unserer Ansicht nach über das Wesen und die so ungemein vielfachen Arten und Uebergänge der lokalen infektiösen Gewebsreaktionen keine Gesetze aufstellen. Ebensowenig können über diese Probleme einige unter besonderen Versuchsanordnungen ausgeführte Tierexperimente allgemein bindende Aufschlüsse bringen.

Die Studien der neuesten Zeit haben nun weiter ergeben, daß außer den genannten lokalen sichtbaren nach der Seite der Entzündung und Gewebsläsion hin gelegenen Schädigungen noch andere feinste biologische Umänderungen am lokalen Sitze der Infektionserreger vor sich gehen. Diese Vorgänge hängen auf das innigste mit der Immunität zusammen, wie dies die Versuche Ehrlichs mit giftigen Eiweißarten (Abrin) am Tierauge und die Versuche von Wassermann & Citron [261] über die lokale Immunität bei Typhus zeigen. So wissen wir daher heute, daß alle Gewebszellen, welche infektiöses Antigen zu binden vermögen, biologisch mit der Produktion von Antikörpern darauf reagieren. Diese Abspaltung von Antikörpern erfolgt bei der Reinfektion mit kleinen Mengen der betreffenden Mikroorganismen in beschleunigtem Maße und häufig geht sie, sobald sich die Reaktionsstoffe mit dem Antigen vereinigen, mit Entzündungserscheinungen einher (Cuti- und Ophthalmoreaktion, s. später v. Pirquet [262]). Die beschleunigte und erhöhte Reaktionsfähigkeit der Gewebszellen unter Abspaltung von Antikörpern kann dazu führen, daß das Gewebe unzugänglich wird für die betreffende Bakterienart, so daß es zur Ausbildung der lokalen Immunität kommt.

Nachdem bereits Ehrlich bei seinen Abrinversuchen am Auge und andere Untersucher, wie v. Dungern, M. Neisser, R. Kraus, R. Römer (s. Kap. Lokale Immunität) die Möglichkeit gezeigt hatten, durch lokale Einwirkung der betreffenden Infektionsstoffe bestimmte Gewebsbezirke zu immunisieren, ist in neuerer Zeit diesem Gebiete besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden. So wiesen A. Wassermann & Citron [263] darauf hin, daß, sofern das Gewebe der Eingangspforte für gewisse Infektionserreger lokal immunisiert wird, die spontane Infektion verhindert wird. — Zu dem gleichen Schluß kommt Löffler [264], dem es gelang, bei Feldmäusen eine auf das von der Infektion durch Mäusetyphus bedrohte Organ, den Darmkanal, beschränkte Immunität zu erzielen, indem er die Tiere mit den Bacillen per os vorbehandelte. Die Möglichkeit gegen echte Bakterientoxine lokal

zu immunisieren, zeigen besonders klar die Versuche von Lippmann[265], der durch lokale Applikation des Botulismustoxins per os mittels der Schlundsonde bei Mäusen eine lokale Immunität der Darmschleimhaut, der Eingangspforte des Giftes bei der spontanen Infektion, zu erzielen vermochte. Vor allem geht die Tatsache der lokalen immunisierenden Einwirkung der Mikroorganismen auch aus den Versuchen von Bloch[266] hervor, der für den Favus an Mäusen nachweisen konnte, daß die Hautpartien, über welche eine Favusinfektion bereits dahingegangen war, nun für eine neue Infektion unempfänglich waren, während die übrigen Hautpartien ihre Empfänglichkeit beibehalten hatten.

In jüngster Zeit hat dann A. von Wassermann[267] von diesen biologischen Tatsachen praktisch Gebrauch zu machen gesucht, indem er bei Staphylokokkeninfektionen der Haut eine lokale Immunisierung der Gewebspartien durch Applikation von Staphylokokkenextrakten in Salben resp. Gelatine (Histopin) zwecks Verhütung der Ausbreitung der Infektion zu erzielen sucht.

A. Ledermann[267] gelang es auch, in diesem Sinne infektiöse Hautprozesse günstig zu beeinflussen. Schon früher hatte Leber[268] auf Veranlassung A. von Wassermanns in dieser Richtung Tierversuche angestellt; es gelang ihm, bei Kaninchen das Ulcus serpens eines Auges durch subconjunctivale Pneumokokkenaggressininjektionen zu heilen, während auf dem andern unbehandelten Kontrollauge der Prozeß keine Heilungstendenz zeigte.

Außer den eben auseinandergesetzten lokalen Wirkungen treten im Verlaufe fast aller Infektionen auch **allgemeine Wirkungen** seitens der Infektionserreger hervor. Diese allgemeinen Wirkungen werden zum Teil durch die Verbreitung der Infektionserreger im Gesamtorganismus, zum Teil durch die Resorption ihrer Gifte, bezw. ihrer aufgelösten Leibessubstanzen und deren Aufnahme in den Kreislauf hervorgerufen. Inwieweit diese beiden Faktoren, sowie mechanische Momente in Betracht kommen, ist bereits oben bei der Besprechung der Verbreitung der Infektionserreger im Organismus auseinandergesetzt worden. Es sei hier indessen nochmals daran erinnert, daß nach unseren heutigen Kenntnissen jede Infektion von einer Vergiftung begleitet ist und daß gerade die Gifte bei der Auslösung der allgemeinen Symptome der Infektion in allererster Reihe stehen.

In die Frage, wie diese Bakteriengifte ihre allgemeinen Wirkungen im infizierten Organismus hervorbringen, worin also der Mechanismus ihrer Einwirkung auf die einzelnen Organe und Organsysteme beruht, sind wir noch ebenso wenig eingedrungen wie in die chemische Natur dieser Stoffe (s. Kap. Bakteriengifte). Wir besitzen kein chemisches Reagens auf Toxine oder Leibessubstanzen der Parasiten und sind daher zu ihrem Nachweise im menschlichen oder tierischen Organismus einzig und allein auf das biologische Experiment angewiesen.

Drei Hauptmethoden stehen uns zum Nachweis der Toxine zur Verfügung: Der Tierversuch, die Ueberempfindlichkeitsreaktion und die Methode der Komplementbindung.

Der Tierversuch muß bei der Deutung der erhaltenen Resultate auf das vorsichtigste verwertet werden. Abgesehen davon, daß bei derartigen Versuchen, bei denen die Organextrakte, das Serum,

der Urin und andere Se- und Exkrete von Infektionskranken oder an Infektion verstorbenen Menschen und Tieren zwecks Toxizitätsprüfung Tieren injiziert werden, peinlichst steriles Arbeiten erforderlich ist, um irreführende Sekundärinfektionen bei den Experimentaltieren zu vermeiden, daß ferner das Fehlen dieser Fehlerquelle ausdrücklich bei jedem derartigen Experimente kulturell festgesellt werden muß, haften im übrigen auch derartigen Versuchen noch leicht andere Fehlerquellen an. So ist die Menge der Körperflüssigkeit oder des Organextraktes, welche den Versuchstieren zwecks Toxizitätsprüfung injiziert wird, genau im Verhältnis zur Größe des Tieres zu bemessen. Es ist ohne weiteres klar, daß in Experimenten, in welchen z. B. 15 g schweren Mäusen 3 ccm menschlichen Serums oder 2 kg schweren Kaninchen 20—30 ccm menschlichen Urins injiziert werden, allein schon infolge der plötzlichen ungemeinen Ueberlastung des Blutdruckes, sowie durch die normalen im Serum und Urin gelösten organischen und anorganischen Bestandteile bei den Versuchstieren die schwersten, auch zum Tode führenden Symptome hervorgerufen werden können, ohne daß dabei besondere Toxine im Spiele sind. Besonders ist die Toleranz von Meerschweinchen körperfremdem Serum gegenüber bei intravenöser Injektion eine recht geringe. So töten 1,5 ccm normales frisches Rinderserum, intravenös injiziert, fast momentan unter Konvulsionen. Es geht also nicht an, wenn bei derartigen Versuchen die Tiere sterben, einfach daraus den Schluß zu ziehen, daß in dem betreffenden Falle, von dem das Untersuchungsmaterial stammte, der Organismus mit Toxinen überladen war oder gar daraus Schlüsse über die Toxinproduktion für die betreffende Infektionskrankheit im allgemeinen zu machen. Besonders mit der Verwertung der toxischen Effekte des Urins von infektionskranken Menschen bei Tieren muß man in dieser Hinsicht äußerst vorsichtig sein. Sehr viele unserer Laboratoriumstiere, z. B. Kaninchen und Mäuse, sind für die im Urin stets befindlichen Salze, vornehmlich die Kalisalze, sehr empfindlich. Diese sind nun natürlich in einem von fiebernden Kranken stammenden saturierten Harn in bedeutend höherer Konzentration als im normal verdünnten Urin enthalten, so daß im ersteren Falle bereits gleiche Volumina Urin weit bedeutendere Vergiftungssymptome, welche aber mit Bakterientoxinen nichts zu tun haben, hervorrufen. Auch das Glyzerin, das vielfach zum Extrahieren der Organe zwecks Toxinnachweises benutzt wird, ist selbst in minimalen Quantitäten für Mäuse hochgiftig, so daß auch hierauf Rücksicht zu nehmen ist. Ferner sind die Krankheitssymptome, unter welchen die Tiere sterben, genau zu beachten. Die selben müssen für das betreffende Bakterientoxin, soweit wir seine spezifischen Eigenschaften kennen, spezifisch sein. Um beispielsweise die Anwesenheit von Diphtherie- oder Tetanustoxin im Menschen mit Sicherheit behaupten zu können, müssen die betreffenden vom Menschen stammenden Körperflüssigkeiten oder Extrakte die für das Gift empfänglichen Tiere an typischer Diphtherie- oder Tetanusvergiftung erkranken machen.

Daß tatsächlich bei Infektionskrankheiten Bakterientoxine im kranken Organismus kreisen, ist durch vielfache einwandsfreie Tierversuche festgestellt worden. Brieger[269] war der erste, dem es gelang, aus dem amputierten Arme eines tetanuskranken Menschen ein bei Tieren wieder typi-

schen Tetanus hervorrufendes Gift zu gewinnen. Nissen[270] zeigte sodann, daß bei schwerem Tetanus das spezifische Tetanusgift im Blute des Kranken zirkuliert. Er entnahm einem Tetanuskranken 20 Minuten vor seinem Tode durch Venaesektion Blut. Das abgeschiedene sterile Serum erzielte in der Menge von 0,3 ccm bei Mäusen echten tödlichen Tetanus. Schon vorher hatte Kitasato[271] bei tetanuskranken Tieren das Tetanusgift im Organismus nachgewiesen und berichtet in dieser Arbeit auch über einen Tetanusfall beim erwachsenen Menschen, sowie über einen Fall von Tetanus neonatorum, in denen er das Tetanusgift im Organismus nachweisen konnte. Das gleiche gelang Immerwahr[272] und Stern[273].

Das Diphtheriegift mit seinen für Meerschweinchen typischen Eigenschaften (s. Kap. Diphtheriegift) konnte in den Organen und im Blute von an künstlicher Diphtherieinfektion gestorbenen Tieren und in dem von Menschen, die an Diphtherie verstorben waren, zuerst von A. Wassermann & B. Proskauer[274] und Immerwahr[275], sowie von Brieger & A. Wassermann[276] in einwandsfreier Weise nachgewiesen werden. Uffenheimer[277] konnte das Toxin intra vitam im Blutkreislauf Diphtheriekranker nachweisen. Entnahm er bei mit schweren Formen von Diphtherie behafteten Kindern etwas Blutserum und spritzte es Meerschweinchen subkutan ein, so beobachtete er fast stets bei diesen Tieren die Bildung eines lokalen Oedemes. Diesen hier aufgeführten Befunden von Tetanus- und Diphtheriegift in dem Organismus kranker und gestorbener Menschen folgte seitdem eine große Anzahl von Fällen anderer Autoren, in denen ebenfalls dieser Nachweis gelungen war. Stets aber muß es sich dabei um sehr schwere toxisch verlaufende Fälle handeln, in denen eine Ueberschwemmung des Organismus mit dem Gifte erfolgt ist. Kleinere Mengen Toxins in leichten oder mittelschweren Fällen entziehen sich dem sicheren Nachweise durch das Tierexperiment.

Weit schwieriger als der Nachweis des spezifischen Diphtherie- oder Tetanusgiftes gestaltet sich derjenige von kreisendem gelösten Antigen mittelst Toxizitätsprüfung an Tieren bei anderen Infektionen, so bei Pneumonie, Cholera, Typhus, septischen Affektionen usw. Erstlich treten bei diesen Infektionen auch in den schwersten Fällen lösliche Toxine nicht in derartigen Mengen im Blute wie bei Diphtherie und Tetanus auf, und zweitens tötet das Typhus-, Cholera- und Pneumokokkengift usw. (s. Bakteriengifte) die Tiere nicht unter so spezifischen Krankheitssymptomen oder mit so spezifischen Organveränderungen wie das Tetanus- resp. das Diphtheriegift. Diese Gifte insgesamt töten Meerschweinchen und Mäuse unter den Erscheinungen der Hypothermie und des Kollapses, wie wir uns durch Versuche mit den betreffenden aus Reinkulturen dargestellten Toxinen überzeugen können, und ohne daß wir dann für ihre Wirkung charakteristische Organveränderungen finden. Sie haben also in der Wirkung auf das Tier nichts Charakteristisches. Eine Menge anderer toxischer Substanzen, alle Fäulnisgifte, Produkte des intermediären Stoffwechsels, Fermente usw. machen das gleiche, so daß wir also selbst beim Gewinnen einer derart toxischen Substanz aus dem Organismus oder der Leiche bei Pneumonie, Typhus, Cholera, Sepsis immer noch vor der Schwierigkeit stehen, ob wir es hier wirklich mit einem Produkte des spezifischen Infektionserregers zu

tun haben. Daß indessen auch bei diesen Infektionskrankheiten in den schweren Fällen Toxine mit allen Charakteristiken der Bakterientoxine, leichter Zerstörbarkeit, Inkubation bei der Wirkung auf Tiere, Verhalten gegen chemische Fällungsmittel, im Organismus bisweilen im Tierversuche nachzuweisen sind, zeigen die Beobachtungen von Nissen [278], sowie die von Stern [279], welche bei Fällen von Sepsis toxische Wirkung des Blutes nachwiesen, ferner diejenigen von Brieger & Wassermann (l. c.), welche im Blut und den Organen zweier Typhusleichen Toxin nachweisen konnten. Daß bei der Cholera ein in den Säften lösliches spezifisches Gift im Vordergrunde der Symptome steht, zeigten experimentell an Meerschweinchen Metschnikoff, Roux & Taurelli Salimbeni [280]. Auch über den Befund von Toxinen bei Pneumonie im Blute liegen Beobachtungen von einzelnen Autoren vor, indessen scheinen dieselben nicht sehr einwandsfrei.

Großer Wert wurde von Bouchard [281, 282] und seinen Schülern darauf gelegt, daß im Verlaufe von Infektionen eine besondere Toxizität des Urins auftreten soll. Bouchard drückt die Toxizität des Urins von infektionskranken Menschen für Mäuse und Kaninchen zahlenmäßig aus und kommt im Vergleich zur Wirkung normalen Urins zu einem bestimmten „urotoxischen Koëffizienten". Die Versuche wurden bald derart angestellt, daß man nach den Briegerschen Methoden alkaloïdähnliche Substanzen aus dem Urin Infektionskranker zu gewinnen suchte (Bouchard bei Typhus [283], Lepine & Guerin bei Typhus und Pneumonie, Albu & Griffiths), bald derart, daß einfach die Toxizität des Urins an Tieren geprüft wurde, ohne daß man sich weiter darum kümmerte, durch welche Art von Substanz die giftige Wirkung hervorgerufen wird. Man begnügte sich einfach damit zu konstatieren, daß der Urin in dem einen Falle giftiger war als in dem anderen, oder daß bei dem gleichen Individuum in den verschiedenen Stadien der Krankheit die Gesamttoxizität des Harnes schwankt, so daß die genannten Autoren von urotoxischen Krisen sprechen (Bouchard bei Cholera [284], Roger & Gaume [285] bei Pneumonie, Mazaud bei Scarlatina [286], Nannotti & Baciocchi bei septischen Prozessen [287], Fisichella bei Lepra [288]). Um welche toxischen Substanzen es sich dabei im Urin handelt, ist schwer zu sagen, da nicht näher darauf untersucht wurde, sicher aber nicht um diejenigen der spezifischen Bakterien, denn das sind keine Alkaloïde. Auch sind die erhaltenen Resultate zu unregelmäßig, indem andere Autoren bei den gleichen Affektionen keine erhöhte Toxizität des Urins finden konnten. Es bedürfen also alle diese Befunde über urotoxische Wirkungen noch sehr der weiteren Vertiefung, ehe wir sie in ihrer Bedeutung für das Wesen der Infektion würdigen können. In neuester Zeit wird indessen dieser Toxizität des Urins keinerlei Wichtigkeit mehr beigemessen.

Daß indessen die echten spezifischen Bakterientoxine im Urin von Kranken bei sehr schweren Fällen unter Umständen auftreten können, ist durch mehrere einwandsfreie Beobachtungen sichergestellt.

So konnten Roux & Yersin (l. c.) das Diphtheriegift im Urin von Diphtheriekranken, Bruschettini [289] das Tetanusgift im Urin von Tetanuskranken, Brieger & Wassermann (Charité-Annalen l. c.) im Urin bei schwerem Erysipel mit hämorrhagischer Nephritis einen

typisch wie ein Bakterientoxin sich verhaltenden toxischen Körper gewinnen. Wir sehen also, daß genügende sichere experimentelle Belege dafür vorhanden sind, daß die Toxine, welche wir in Reinkulturen der Bakterien nachweisen können, auch tatsächlich im lebenden Organismus im Verlaufe der Infektion sich bilden und dort vorfinden.

Eine zweite Methode des Nachweises körperfremder, und in Körperflüssigkeiten gelöster Moleküle, und damit auch des Antigens haben wir in der Ueberempfindlichkeitsreaktion kennen gelernt (s. Kap. Anaphylaxie).

Die Methode besteht darin, daß die betreffende Körperflüssigkeit (Serum, Spinalflüssigkeit usw.) Meerschweinchen in kleinen Quantitäten subkutan injiziert und dann nach einem Zeitraum von 14 Tagen das betreffende Antigen intravenös nachinjiziert wird. Stirbt das Tier unter den typischen Zeichen der Anaphylaxie, so ist damit bewiesen, daß das fragliche Antigen in den Körperflüssigkeiten vorhanden war. Das Verfahren ist zunächst nur für experimentelle Zwecke von R. Kraus[290] ausgebildet worden, für eine erfolgreiche Verwendung in der Praxis liegen bisher keine Beobachtungen vor.

Eine dritte Methode des Antigennachweises im erkrankten Organismus bietet uns die Komplementbindungsreaktion.

A. Neisser-Bruck-Schucht[291] verwendeten die Methode zuerst um das Antigen bei Syphilis nachzuweisen. Doch wurde ihren Befunden vielfach widersprochen.

Bruck[292] gelang es im Blutserum eines an Miliartuberkulose leidenden Menschen mit der Komplementbindungsmethode gelöste Tuberkelbacillenstoffe, sowie in der Lumbalflüssigkeit von zwei Fällen übertragbarer Genickstarre Meningokokkenstoffe nachzuweisen. Die Möglichkeit des experimentellen Antigennachweises mittels der Komplementbindungsmethode wurde ferner von Cohen[293] bei Meningitis, von Leuchs[294] bei Typhus erwiesen, dem allerdings von Moreschi[295] widersprochen wird.

Was nun die Wirkungsweise der eigentlichen Toxine im lebenden Organismus angeht, so war anfangs v. Behring (Bekämpfung der Infektionskrankheiten l. c.) der Ansicht, daß unter dem Einflusse der im Blute befindlichen Bakterientoxine die Körperorgane mit einer abnormen Lebenstätigkeit reagieren. v. Behring stellte also die infolge der Anwesenheit der Toxine im Blute bewirkten Blutveränderungen, infolge deren das Blut zur normalen Ernährung aller oder der Organe, welche zuerst geschädigt werden, ungeeignet wird, in den Vordergrund.

Das weitere Eindringen in diese Probleme lehrte uns indessen, daß die einfache Anwesenheit der Toxine im Blute nicht zur Ausübung ihrer Wirkung genügt. So kreist, wie schon oben erwähnt, bei Tauben, wenn wir sie mit Tetanussporen infizieren, das Tetanusgift in großen Mengen im Blute, ohne daß sie erkranken. Umgekehrt wissen wir durch die Untersuchungen von A. Knorr[296], sowie durch die von Metschnikoff[297], Doenitz[298], daß bei den sehr empfänglichen Tieren das in das Blut injizierte Toxin sehr rasch aus dem Blute verschwindet, und zwar wird es an die für das Gift spezifisch empfänglichen Organzellen gebunden. Experimentelle Beweise haben wir dafür beim Tetanus, indem das normale Zentralnervensystem tetanusempfänglicher Tiere Tetanusgift auch im

Reagenzglase an sich zu binden vermag (A. WASSERMANN & TAKAKI[299]). Demnach beruht die Wirkungsweise der Bakterientoxine darauf, daß sie mittelst einer spezifischen Bindungsgruppe (haptophore Gruppe EHRLICHS, s. Kap. Seitenkettentheorie) aus dem Blute heraus an die giftempfänglichen lebenden Organzellen (Receptor EHRLICHS) gezogen und gebunden werden und dort nun ihre Wirkung ausüben. Daher ist es auch verständlich, daß wir nur in ganz besonders schweren toxischen Fällen das betreffende Toxin im Blute und in den Organen frei befindlich antreffen und so nachweisen können, nämlich dann, wenn infolge der Schwere des Falles so viel Toxin im Körper befindlich ist, daß es überhaupt nicht vollständig an die empfänglichen Zellen gebunden werden kann, vielmehr nun der Ueberschuß frei im Blute kreist. Unter diesen Umständen kann dann auch ein Bruchteil durch die Nieren mit dem Urin ausgeschieden werden (s. oben). Es ist also zum Eintritt der Giftwirkung auf ein Organ stets die Bindung des Toxins an dieses Organ erforderlich.

Wenden wir uns nunmehr zur Betrachtung der im Verlaufe der Infektion auftretenden allgemeinen Wirkungen der Mikroorganismen, so ist es nach dem bisher Gesagten bereits leicht verständlich, daß es unmöglich ist, sie alle aufzuzählen oder näher zu beschreiben. Da es keinen Zellenkomplex, kein Organ im Organismus gibt, in das nicht Mikroorganismen oder deren Gifte gelangen können, so entsteht hieraus eine derartige Vielseitigkeit und Kombinationsfähigkeit in den Wirkungen der Infektionserreger bei den einzelnen Fällen, daß jeder Infektionsfall in dieser Hinsicht einen Gegenstand des Studiums für sich bildet. Hier soll nur über das Wesen der den meisten Infektionen gemeinsamen allgemeinen Wirkungen der Infektionserreger das Nähere gebracht werden.

Wir beginnen in dieser Hinsicht mit der Besprechung des **Fiebers.**

Das Fieber ist eines der häufigsten Begleitsymptome von Infektionen. Alle Infektionserreger können Fieber hervorrufen, müssen es aber nicht in jedem Falle. So verläuft die Tuberkulose in sehr vielen Fällen lange Zeit fieberlos, um dann in anderen Fällen oder unter gewissen Umständen bei demselben Individuum mit Fieber einherzugehen. Andererseits ist die Ausdehnung des infektiösen Prozesses von großer Wichtigkeit dafür, ob Fieber entsteht oder nicht. Eine kleine, lokalisierte Staphylokokkeninfektion z. B. verläuft fieberlos, eine solche von größerer Ausdehnung erzeugt Fieber.

Ueber die Ursache und die Bedeutung des Fiebers im Laufe der Infektion ist seit JOHANNES MÜLLER, WUNDERLICH und HEINE eine große Literatur entstanden. Entscheidenden und für Jahre beherrschenden Einfluß hatten in der Lehre des Fiebers LIEBERMEISTERS Anschauungen [300, 301, 302], die er in seinem grundlegenden Werke niedergelegt hat. LIEBERMEISTER stellte als Kardinalsymptom des Fiebers die erhöhte Temperatur in den Vordergrund und sprach dieser und somit auch dem Fieber ausschließlich deletäre Einflüsse auf den Organismus zu. Indessen erhoben sich sehr bald seitens mancher Kliniker und Aerzte Zweifel an der ausschließlichen und schädlichen Bedeutung der Hyperthermie im Fieber (NAUNYN[303], CURSCHMANN[304], UNVERRICHT[305], KREHL[306]). Wir werden auf diese Frage weiter unten zu sprechen kommen.

Uns interessieren an dieser Stelle weniger die wissenschaftlichen Fragen nach dem Stoffwechsel und der Wärmeökonomie beim fieberhaften Prozeß, über welche Punkte, abgesehen von älteren Beobachtern, sehr eingehende Untersuchungen von Rubner[307], [308], sowie mittels des Rubnerschen Kalorimeters von Nebelthau[309], sowie Krehl & Matthes[310] vorliegen. Eine erschöpfende Zusammenstellung dieser in Frage kommenden Punkte und Arbeiten geben Loewit[311], Krehl[312] in seiner Monographie, Senator[313] und Grafe[314], sowie F. Kraus[315] und Matthes[315a]. Vielmehr stehen für uns hier die Fragen nach der Aetiologie, dem Wesen und der Bedeutung des fieberhaften Prozesses bei Infektionskrankheiten in vorderster Linie, Punkte, die wir an der Hand der bisherigen experimentellen Ergebnisse und nach eigenen langjährigen Beobachtungen im Tierexperimente und an infektionskranken Menschen der Krankenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten hier besprechen wollen.

Daß das Fieber bei Infektionskrankheiten in unmittelbarstem ursächlichen Zusammenhange mit der Anwesenheit der Infektionsstoffe im Organismus steht, ist eine an Tier und Mensch experimentell leicht und oft nachgewiesene Sache. Wenn wir einem Menschen eine kleine Menge abgetöteter Bakterien, wie dies vielfach zu Schutzimpfungszwecken geschieht, subkutan einverleiben, so erfolgt hierauf prompt eine mehr oder weniger heftige fieberhafte Reaktion (Römer[316], Buchner[317], Friedrich[318], Kolle[319], Coley[320] u. a. m.). Durch diese mit abgetöteten Bakterien oftmals und mit stets gleichem Resultate wiederholten Versuche ist zugleich auch die von Charrin & Ruffer[321] in Fluß gebrachte Frage für den Menschen entschieden, ob die lebenden Bakterien oder deren chemische Produkte fiebererregend sind. Die genannten Autoren hatten zuerst an Tieren, Kaninchen, gezeigt, daß die Bakterienprodukte, in ihrem Fall das Pyocyaneustoxin, Fieber erzeugen können. Seither haben sich fast alle Autoren auf Grund ihrer Experimente und Erfahrungen dahin entschieden, daß die Anwesenheit resp. die Resorption der Mikroorganismengifte Ursache des infektiösen Fiebers sei. Ughetti[322] steht demgegenüber allerdings auf dem Standpunkte, daß „die im Fieber beobachtete Temperatursteigerung durch die Anwesenheit fremder korpuskulärer Elemente im Blute bewirkt werde, nicht aber durch lösliche Produkte von chemischer Wirkung".

Darüber also, daß die unmittelbare Aetiologie des Fiebers in dem im Organismus befindlichen Infektionsstoff zu sehen ist, kann ein Zweifel nicht bestehen. Was indessen den Mechanismus dieser pyrogenen Wirkung der Infektionserreger angeht, so ist hierüber noch nicht in gleichem Maße Klarheit gewonnen. In dieser Beziehung drängen sich vor allem zwei Fragen der Beantwortung auf: Sind die Leiber, resp. die Gifte der Mikroorganismen selbst das fiebererzeugende Agens, oder bilden diese aktiven Substanzen nach Art der Enzyme erst aus ihrem Nährboden, den Körpergeweben, das eigentliche Fiebergift? In dieser Hinsicht sind die Arbeiten von Roger[323] und Josué zu nennen, welche versuchten, im Blute von Kaninchen, bei welchen durch intravenöse Injektion abgetöteter Choleravibrionen Fieber erzeugt worden war, Fieber erregende Stoffe nachzuweisen. Die genannten Autoren erhielten indessen ebenso wie alle anderen welche versuchten, im Blute Fiebernder ein Pyrotoxin nachzuweisen,

durchaus widersprechende Resultate. Auch die Angabe von ROGER, daß die Lunge thermogene Stoffe an das venöse Blut abgebe, scheint durch die Tierversuche als für den Menschen geltend durchaus nicht bewiesen, da wir KREHL[324] vollständig darin beipflichten müssen, daß es kaum ein Gebiet gibt, auf welchem es weniger angebracht ist, von Tierversuchen direkte Rückschlüsse auf den Menschen zu machen, als die nach Einführung von gewissen Stoffen auftretenden Störungen der Wärmeregulation. Wie KREHL (l. c.) in dieser Arbeit zeigte, und aus der dort enthaltenen vollständigen Zusammenstellung der einschlägigen Versuchsresultate anderer Autoren zu ersehen ist, wirkt ein und dieselbe Bakterienart und ein und derselbe Stoff bei verschiedenen Tieren sehr verschieden. Nach unseren eigenen Erfahrungen verhalten sich insbesondere die kleineren Versuchstiere, Kaninchen und Meerschweinchen, gegenüber allen feineren Reaktionen in der Körpertemperatur sehr inkonstant. Weit besser ist dies bereits bei größeren Tieren, vornehmlich Pferden, welche ein bedeutend sichereres und zuverlässigeres Reagens auf thermogene Agentien zu Versuchszwecken darstellen. Nach alledem dürfen wir also den Arbeiten, bei welchen sich nach Injektion von Blut fiebernder Menschen bei Kaninchen, Hunden oder Meerschweinchen eine geringe Temperaturerhöhung zeigte, einen beweisenden positiven Wert für die Existenz eines in dem injizierten Blute vorhandenen besonderen aus dem Gewebe abgespaltenen Fiebergiftes nicht beimessen.

Im übrigen ist auch, wie KREHL (l. c.) sich ausspricht, diese Frage eine vorläufig mehr akademische als praktisch durchführbare, da bei allen Infektionskrankheiten fortdauernd große Mengen Mikroorganismen zugrunde gehen und aufgelöst werden, so daß ihre Leibessubstanzen und Gifte resorbiert werden und in den Kreislauf gelangen. Ein Auseinanderhalten dieser Bakterienstoffe aber und etwaiger durch sie erst aus dem Körpergewebe abgespaltener besonderer pyrogener Substanzen ist bei dem Mangel jeglicher exakter chemischer Reagentien auf diesem Gebiete gegenwärtig ganz unmöglich.

Weit wichtiger sind vorläufig die Fragen: Gibt es in den Mikroorganismen eine besondere pyrogene Substanz, wird das Fieber durch einen allen Mikroorganismen gemeinschaftlichen Fieber erzeugenden Stoff hervorgebracht, welche chemische Natur besitzt das thermogene Gift in den Bakterien?

In dieser Beziehung lehren uns die Experimente von ROGER mit Bacterium-coli-Toxin, von SANARELLI mit Typhustoxin, von METSCHNIKOFF mit abgetöteten Hog-Cholerabacillen (zit. nach ROGER l. c.) und die anderer Forscher cf. KREHL l. c.), daß kleine Dosen Bakteriengifte bei Tieren, besonders Meerschweinchen, Temperaturerhöhung, große dagegen Temperaturerniedrigung, Kollaps, erzeugen. Man kann diese Tatsache für alle Mikroorganismen verallgemeinern. Wir werden auf ihre Deutung weiter unten zu sprechen kommen.

Was die chemische Natur der fiebererzeugenden Substanz angeht, so hatte bereits BUCHNER[325] die pyrogene Wirkung seiner Proteine (s. o. bei Entzündung und im Kap. Bakteriengifte) an Tier und Mensch beobachtet. CENTANNI[326] hatte weiterhin aus den flüssigen Kulturen aller möglichen pathogenen und saprophytischen Bakterien eine pyrogene, in Wasser lösliche, in Alkohol unlösliche Substanz gewonnen. Er nannte dieselbe Pyrotoxin. Das

Pyrotoxin ist weder ein Ptomain, noch gibt es wie die Proteine Eiweißreaktion; sowohl die chemischen wie die biologischen Eigenschaften des Pyrotoxins sind stets gleich, aus welchen Bakterienarten es auch immer gewonnen wurde.

Matthes[327] spricht auf Grund seiner Experimente besonders den Albumosen eine ätiologische Rolle bei der Entstehung des Fiebers zu. Auch Krehl (l. c.) hat aus den Leibern von Bacterium coli eine Albumose gewonnen, welche bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen die Temperatur zu steigern vermag. Doch zweifelte Krehl selbst, ob er damit die eigentliche fiebererregende Substanz in Händen hatte. In den letzten Jahren glauben Gabbi[328] und Cicala[329] den Nachweis geführt zu haben, daß die Ursache des Fiebers in den durch die Proteolyse der Infektionserreger aus dem Körpereiweiß abgespaltenen Albumosen zu suchen sei — dem widerspricht indessen Beitzke (l. c.), indem er darauf hinweist, daß reine Albumosen überhaupt kein Fieber erzeugen.

Voges[330] gewann durch Fällen mit Ammoniumsulfat oder Alkohol aus Kulturen von Prodigiosus und Bac. subtilis, welche auf dem eiweißfreien Uschinskyschen flüssigen Nährboden gewachsen waren, eine Substanz, welche keine Biuretreaktion gab und in kleinen Dosen bei Meerschweinchen die Temperatur erhöhte, in größeren herabsetzte.

Wir können indessen auf alle diese Untersuchungen und Experimente für die Bedeutung des Fiebers kein allzu großes Gewicht legen. Wissen wir doch, daß alle eiweißartigen Substanzen, die aus dem Protoplasma irgendwelcher lebenden Zellen stammen (Krehl l. c.), bei der Injektion Temperaturerhöhung verursachen, so daß wir keine Berechtigung haben, die soeben angeführten, aus Bakterienkulturen gewonnenen Stoffe als irgendwie spezifische, mit dem Fieberprozesse in Verbindung stehende Gifte zu betrachten, und die Frage nach einem bestimmten Fiebergifte in Mikroorganismen und dessen chemischer Struktur vorläufig noch als ganz offene bezeichnen müssen.

Wenden wir uns zur Besprechung des Wesens und der teleologischen Bedeutung des Fiebers bei infektiösen Prozessen, so wird dasselbe allgemein als eine Reaktion des Organismus auf die Anwesenheit gewisser körperfremder Bestandteile angesehen. Ueber den Zweck dieser Reaktion des Organismus herrschte seit Jahrhunderten die Ansicht, daß sie ein Heilbestreben gegenüber der fiebererzeugenden Noxe sei. Erst durch v. Liebermeister (l. c.) wurde diese bis dahin fast allgemein gültige Anschauung von der wohltätigen Wirkung des Fiebers bekämpft, indem dieser Forscher die schädlichen Effekte der Hyperthermie in den Vordergrund stellt. Wir haben auch bereits oben erwähnt, daß sich gegenwärtig wieder eine Reaktion gegen die ausschließliche Geltung der Liebermeisterschen Lehre geltend macht. Wir sehen also in der Lehre von der teleologischen Bedeutung des Fiebers die gleiche Frage wieder auftreten, die uns bereits bei unseren Betrachtungen über die Bedeutung der Entzündung bei Infektionen beschäftigt hat. In der Tat stehen beide Prozesse in der Auffassung mancher Forscher, wie seit Jahrhunderten, so auch heute noch so nahe beieinander, daß Metschnikoff (l. c.) das Fieber bei Febris recurrens, bei welchem das fiebererzeugende Agens, die Recurrensspirillen, stets im Blute sind, direkt als

Hämitis bezeichnet und UGHETTI[331] für alle Infektionen behauptet, daß die Vorgänge im Blute beim Fieber den bei der lokalen Entzündung im Gewebe sich abspielenden entsprechen. Ebenso wie man nun über die Bedeutung und den Zweck der Entzündung experimentell Aufschluß zu erlangen suchte (s. o.), so liegen seitens zahlreicher Forscher Experimente vor, welche sich mit der Frage beschäftigen, welchen Einfluß das Fieber auf den Ablauf experimentell erzeugter Infektionen beim Tiere ausübe. Allerdings berücksichtigen fast alle Autoren bei ihren Versuchen nur den Einfluß eines Symptomes des Fiebers, nämlich das der gesteigerten Temperatur.

In einer Reihe von Versuchen untersuchten die Autoren den Einfluß der höchsten Fiebertemperaturen, 41 bis 42^0, auf das Wachstum und die Virulenz der Mikroorganismen außerhalb des Körpers. Daß derartige Temperaturen auf die Entwickelung von gewissen Mikroorganismen schädigend einwirken, wissen wir bereits seit den Untersuchungen von PASTEUR und KOCH (l. c.). Einen schädigenden Einfluß dieser Temperaturen auf das Wachstum außerhalb des lebenden Organismus für Pneumokokken zeigten PIPPING[332], G. & F. KLEMPERER[333], für Erysipelstreptokokken DE SIMONE[334], für Gonokokken SCHAEFFER & STEINSCHEIDER[335]. Für Typhusbacillen konnte MÜLLER[336] einen praktisch in das Gewicht fallenden schädigenden Einfluß der Temperaturen von 40 bis 42^0 nicht feststellen. In neuerer Zeit sind derartige Untersuchungen wieder von SULIMA[337] aufgenommen worden.

Wir möchten indessen ganz im Einklang mit UNVERRICHT & KREHL (l. c.) auf die Verwertung dieser Versuchsresultate für die innerhalb des infizierten Organismus beim Fieber sich abspielenden Vorgänge keinerlei Wert legen. Bei deraratigen Versuchen wirkt eine austrocknende erwärmte Luft tagelang konstant auf Parasiten, die sich nicht unter ihren normalen, also optimalen Ernährungsbedingungen befinden, und welche daher unter diesen unnatürlichen Umständen durch eine erhöhte Temperatur weit mehr beeinträchtigt werden als unter den ihrem Fortkommen günstigen Umständen des lebenden Organismus. In der Tat sehen wir denn auch parasitäre Mikroorganismen, die außerhalb des Organismus durch eine Temperatur von 40^0 bereits sehr in ihrer Entwicklung gehemmt werden, wie die Tuberkelbacillen (KOCH[338]), sich bei dieser gleichen Temperatur im Organismus sehr üppig vermehren.

In einer anderen Reihe von Experimenten suchten die Autoren die Frage nach dem Einflusse der Temperatur auf die Entwicklung der Infektionserreger innerhalb des lebenden Organismus durch künstliche Uebererwärmung oder umgekehrt durch Abkühlung der Versuchstiere zu lösen.

So sah WALTHER[339], daß Kaninchen, welche im Brutschrank bei Temperaturen zwischen 41 und 42^0 gehalten wurden, später an Pneumokokkeninfektion starben als die Kontrolltiere. ROVIGHI[340] konstatierte dasselbe für Kaninchen bei der Infektion mit Sputumseptikämie, Milzbrand und Kaninchenseptikämie. FILEHNE[341] will einen günstigen Einfluß der im Thermostaten erreichten künstlichen Erwärmung bei Kaninchen, welche mit Streptokokken am Ohre infiziert wurden, auf das Impferysipel beobachtet haben. LOEWY & RICHTER[342] erzielten die Hyperthermie bei ihren Versuchstieren mit-

tels des Sachs-Aronsonschen Hirnstiches. Sie beobachteten, daß bei Kaninchen, welche nach diesem Eingriffe eine tagelang anhaltende Temperatursteigerung bis 42° boten, Infektion von Diphtheriebacillen, Hühnercholera, Schweinerotlauf und Pneumokokken besser vertragen wurde als von den Kontrolltieren.

Indessen möchten wir auch diesen Versuchen nicht allzuviel Beweiskraft für die entwicklungshemmende Kraft der Fiebertemperatur beim Menschen beimessen, und zwar aus den verschiedensten Gründen. Erstlich gelten für einen Teil derselben die gleichen Einwürfe, die wir bereits bei der Besprechung der Entzündung gegen die dort angeführten Impfexperimente mit Streptokokken am Kaninchenohre erhoben haben. Weiterhin ist der gegenseitige zeitliche Verlauf in der Entwicklung der Infektion und der erhöhten Temperatur beim Menschen im Fieber ein ganz anderer als in diesen Experimenten. Beim Menschen beobachten wir die erhöhte Körpertemperatur bei den spontanen Infektionen erst dann, wenn das Inkubationsstadium vorüber ist, alle dem Organismus von Natur aus zwecks Abwehr der Infektion zur Verfügung stehenden Waffen erschöpft sind, wenn also die Infektion bereits im vollen Gange ist und krankhafte Störungen verursachte. In allen diesen Experimenten aber setzt die künstliche Temperaturerhöhung entweder unmittelbar oder kurze Zeit nach stattgehabter Infektion, also im Stadium der Inkubation, ein, woselbst noch keinerlei Wirkung seitens der Infektionserreger auf den Organismus zu bemerken ist. In der Tat sehen wir aus den Experimenten von Walther (l. c.), daß die Tiere in den Fällen, in welchen sie erst 14 Stunden nach der Infektion künstlich überhitzt wurden, ebenso rasch wie die nicht erhitzten Kontrolltiere starben. Walther erklärt dies selbst dahin, „daß die Mikroorganismen in der Zeit bis zur Einbringung der Tiere in den Thermostaten Zeit genug hatten, um in dem Tierkörper so weit festen Fuß zu fassen, daß ihnen nunmehr eine künstliche Erwärmung in der Fortsetzung ihres Zerstörungswerkes nicht mehr Einhalt zu gebieten vermochte“. So liegen indessen bei der natürlichen Infektion die Dinge.

Es erklären sich vielmehr alle die günstigen Folgen in den obigen Tierexperimenten, die scheinbar durch die Erwärmung hervorgerufen wurden, unserer Meinung nach durch die Erscheinung der „künstlichen Resistenz“ (s. später), welche wir bei von Haus aus gegen die betreffende Infektion einen gewissen Resistenzgrad zeigenden Tieren als einen vorübergehenden Zustand durch verschiedenartige äußere, die Körpertemperatur erhöhende Eingriffe, wie Injektion von fremdem normalen Serum, Urin, steriler Bouillon, Tuberkulin usw., nach den Untersuchungen von Issaeff [343] hervorrufen können. Diese künstliche Resistenz hat aber, wie A. Wassermann [344] zeigte, ihre Ursache nicht in der auf den Eingriff folgenden Temperaturerhöhung, sondern in einer besonderen Aktivierung der dem Organismus innewohnenden natürlichen Abwehrwaffen. Denn man kann diese Resistenz sofort herabsetzen, so daß nun die Tiere trotz der erhöhten Körpertemperatur der Infektion erliegen, wenn wir diese natürlichen Schutzkräfte durch spezifische Gegenmittel im Organismus binden (s. später).

Aus allen diesen Gründen gelingen diese obigen Experimente nur, so lange die Infektion noch nicht richtig im Organismus Fuß

gefaßt hat, nicht mehr aber in dem Stadium der Infektion, in welchem wir beim Menschen das Fieber auftreten sehen. Wir sehen demnach, daß wir keinerlei Anhaltspunkte dafür haben, daß die erhöhte Körpertemperatur als solche entwicklungshemmend oder gar abtötend auf Mikroorganismen im Körper wirkt. Die Experimente, welche im Anschluß an die alten Versuche PASTEURS[345] umgekehrt zeigten, daß durch Eintauchen in kaltes Wasser oder durch Einbringen in Eiskästen oder durch Abscheren oder durch Bestreichen mit Guajakol künstlich und gewaltsam abgekühlte Tiere der Infektion immer rascher erliegen (WAGNER[346], FILEHNE [l. c.], CHEINISSE[347], ROVIGHI [l. c.], LOEWY & RICHTER [l. c.]), beweisen nur, daß zwei auf ein Tier einwirkende Schädlichkeiten rascher und sicherer den Tod herbeiführen als eine.

Daß die künstliche Ueberhitzung des Organismus nicht die Einwirkung der bakteriziden Substanzen auf Bakterien hindert, zeigte KAST[348], während bei künstlicher Abkühlung, wie KEYSSER[349] nachweisen konnte, eine Abnahme der Schutzstoffe des Organismus eintritt, insbesondere der Opsonine. In den letzten Jahren wurde dieser Frage, d. h. der Einwirkung der Fiebertemperatur auf die im Verlaufe der Infektion auftretenden spezifischen Immunstoffe, besondere Aufmerksamkeit gewidmet (SULIMA [l. c.], BEITZKE[350], SCHÜCKING [zit. nach BEITZKE l. c.]). Die Autoren konnten sich in diesen Versuchen von einer Schädigung der antitoxischen und antiinfektiösen Kräfte im Fieber nicht überzeugen, BEITZKE ist sogar geneigt, anzunehmen, daß diese bei erhöhter Temperatur noch intensiver auf die Mikroorganismen wirken. SULIMA will dies nur für Temperaturen bis 39° gelten lassen.

Ueberblicken wir sonach das soeben Gesagte, so sehen wir, daß die Tierexperimente uns bisher sehr wenig Positives für die Erklärung und Auffassung des infektiösen fieberhaften Prozesses beim Menschen erbracht haben. Es dürfte dies für jeden, welcher die nach Injektion von verschiedenen Bakterienprodukten bei Tieren auftretenden Temperaturschwankungen und andererseits viele fiebernde infektionskranke Menschen beobachtet hat, nichts Ueberraschendes haben. Das Fieber des Menschen kann ebensowohl nach der ätiologischen wie nach anderen Richtungen hin nur durch Beobachtungen und Untersuchungen am Menschen selbst beurteilt werden. Zunächst ersehen wir im Tierexperimente überhaupt nie einen bestimmten Fiebertypus, einen zyklischen Gang der Temperatur, der bei vielen Infektionen des Menschen doch so ausgesprochen ist und so unmittelbar mit gewissen Infektionserregern zusammenhängt, daß wir allein aus dem Temperaturgange wichtigste Anhaltspunkte für das ätiologische Agens der Krankheit gewinnen können. Derart ist das Verhalten der Temperatur bei Recurrens, bei den verschiedenen Arten der Malaria, bei den Streptokokken, welch letztere ihre typische „Streptokokkenkurve" (PETRUSCHKY[351]) mit ihrem intermittierenden Typus im Gefolge haben. Dies allein beweist bereits, daß die Untersuchungen, welche ein allen Mikroorganismen gemeinschaftliches, wesentlich gleiches Fiebergift, ein allgemeines Pyrotoxin für alle Bakterien annehmen, nicht das Tatsächliche treffen. Vielmehr sind die Substanzen in den Pneumokokken und die in den Streptokokken, welche das Fieber erzeugen, sicher ebenso ver-

schieden und spezifisch für ihre Bakterienart, wie das Diphtherie- und Tetanusgift voneinander verschieden sind*).

Es ist überhaupt nach unseren Erfahrungen und Beobachtungen über das Fieber bei infektionskranken Menschen nicht angängig, einheitlich und allgemein das „Wesen des Fiebers" bei Infektionskrankheiten aufklären zu wollen. In dieser Hinsicht kann man ausschließlich nur immer von dem „Wesen des Fiebers" bei einer einzelnen Infektionskrankheit sprechen. Denn bei näherem Eindringen in diesen Gegenstand ersehen wir immer mehr, wie verschieden die Ursachen bei verschiedenen Infektionen des Menschen sind, aus denen Fieber und oft eine besondere Art des Fiebers entsteht. Dies sehen wir am deutlichsten beim Menschen in Fällen von Bakterienassoziation, wenn zu einer bereits bestehenden fieberhaften Infektion sich sekundär eine zweite hinzugesellt. Alsdann nimmt sehr häufig die bisherige Fieberkurve einen anderen Charakter an, indem nunmehr in derselben auch der der zweiten Mikroorganismenart eigentümliche Fiebertypus zum Ausdruck kommt. So wird die bei Influenzapneumonie remittierende Fieberkurve zu einer Continua, wenn sich zur bisherigen ausschließlichen Infektion mit Influenzabacillen eine sekundäre mit Fraenkel-Weichselbaumschen Pneumokokken, also eine richtige croupöse Pneumonie hinzugesellt (A. Wassermann[352]). Ebenso erhält die Fieberkurve des Tuberkulösen die Charakteristika der „Streptokokkenkurve", wenn eine Sekundärinfektion durch Streptokokken erfolgt (cf. Kap. Mischinfektion). Die gleiche Verschiedenheit und Spezifität der Substanzen, welche bei Infektionskranken Fieber erzeugen, ersehen wir weiterhin besonders bei näherer Betrachtung der Fiebertypen bei Malaria. Stets verursacht hier in den typischen Fällen der Parasit der Febris tropica nach der Akme erst eine Remission mit darauffolgendem neuen Anstieg; dann erst erfolgt der Abfall (Rob. Koch[353]). Nie sehen wir etwas Derartiges bei den typischen Fällen der Tertiana- und Quartanainfektion (cf. Kap. Malaria). Das Fiebergift, das bei Tropica im Organismus kreist, muß also biologisch ein qualitativ anderes sein als das bei Tertiana- und Quartanainfektion.

Daher können die in ihrer Wirkung so gleichmäßigen Substanzen, wie die Proteine, das Centannische Pyrotoxin usw. wohl Substanzen sein, welche ebenfalls Fieber zu erzeugen imstande sind, aber mit den Substanzen, welche beim Menschen die klinischen Fiebertypen in Infektionsfällen erzeugen, haben sie sicher nichts zu tun. Diese sind weit labilere, hochmolekulare Verbindungen, welche so eingreifende Prozeduren, wie sie zur Darstellung der Proteine und des Pyrotoxins angewendet werden, nicht aushalten, ohne völlig zersetzt und zerstört zu werden.

Worauf dieser verschiedene Fiebertypus beruht, darüber sind wir erst bei einer kleinen Anzahl von Infektionen im Beginn des Einsehens. Aber das können wir bereits aus dem wenigen, was wir in dieser Beziehung sicher wissen, sagen, daß auch hier jede Infektion für sich betrachtet werden muß, daß Verallgemeinern nicht angängig ist. So wissen wir durch die Untersuchungen von Golgi[354]

---

*) Damit sei die Möglichkeit nicht in Abrede gestellt, daß diese in den einzelnen Species verschiedenen Stoffe in letzter Linie im Organismus aus dem Protoplasma ein einheitliches, Fieber erzeugendes Agens abspalten.

und Rob. Koch (l. c.), daß bei der Malaria ausschließlich die Sporulationsformen der Parasiten die Träger des Fieberagens sind. Sobald die Parasitengeneration zur Sporulation gediehen ist, beginnt das Fieber. Wir verhindern es nur, wenn wir durch Chinin die Reifung der Sporulationsformen resp. ihr Platzen verhindern. Bei diesen Infektionen hängt also der Fiebertypus auf das unmittelbarste mit dem biologischen Entwicklungsgange der Parasiten zusammen (cf. Kap. Malaria).

Anders ist dies bei Febris Recurrens. Hier wissen wir aus den Untersuchungen von Gabritschewsky[355], daß nach dem Anfall kritisch besondere neue Stoffe im Blutserum auftreten, welche die spezifischen Infektionserreger, die Spirochäten, abtöten, also spezifisch bakterizide Stoffe. Hier hängt also der Fiebertypus damit zusammen, daß infolge einer Reaktion des Organismus spezifisch bakterizide Stoffe im Serum kreisen, welche das Eintreten der Parasiten in das Blut verhindern. Nehmen diese Stoffe ab, dann kann von neuem ein Anfall erfolgen. Auch die Art des Fieberablaufes, ob kritischer oder lytischer Abfall erfolgt, fällt, wie wir bei manchen Infektionen nachweisen können (Pneumonie G. & F. Klemperer, l. c., Neufeld & Händel[356]), Typhus (Pfeiffer & Kolle[357]), mit dem plötzlichen oder allmählichen Auftreten derartiger spezifischer Schutzstoffe im Serum zusammen.

Was die Frage angeht, ob die lebenden Bakterien selbst oder gewisse Stoffe derselben das Fieberagens darstellen, so geben uns auch hierauf die Beobachtungen an Menschen Auskunft. Wir sehen bei Pneumonie, Typhus und anderen Infektionen, daß nach eingetretener Entfieberung die spezifischen Infektionserreger in der Rekonvaleszenz noch lange nachgewiesen werden können, so daß also bei diesen Infektionen es sicher leblose Stoffe, Gifte, sein müssen, gegen welche der Mensch infolge eingetretener Immunität nach Ueberstehen der Krankheit unempfindlich wurde. Denn trotz weiterer Anwesenheit lebender Infektionserreger, z. B. der Pneumokokken beim Pneumoniker nach der Krise fiebert dieser nun nicht mehr.

Wir sehen sonach, wie kompliziert das Wesen des Fiebers bei menschlichen Infektionskrankheiten ist welche vielerlei Faktoren, spezifische biologische Eigentümlichkeiten des Infektionserregers, anatomische Verteilung desselben, wie Einbrechen in die Blutbahn, biologischer Zustand des Gewebes, Vorhandensein spezifischer Gegenstoffe im Organismus usw., dafür in Frage kommen.

In neuester Zeit wurde von Friedberger[358] erneut der Versuch gemacht, das infektiöse Fieber, ja sogar den gesamten Symptomenkomplex der Infektion auf eine einheitliche Substanz, das sog. Anaphylatoxin (s. Kap. Anaphylaxie) zurückzuführen. Aber auch diese Versuche können aus dem eben erörterten Grunde der Spezifität der Infektionssymptome, sowie der Verschiedenheiten der Fiebertypen, der Unzuverlässigkeit der kleinen Versuchstiere inbezug auf Wärmeregulation, im Experiment als nicht beweisend betrachtet werden.

So wird dem von Kruse (l. c.), sowie von M. Wassermann und Keysser[359–362] widersprochen.

Die letztgenannten Autoren glauben vielmehr den Beweis erbracht zu haben, daß Friedbergers Anaphylatoxin überhaupt nicht aus den

Infektionserregern stamme, was selbstverständlich erforderlich sein müßte, wenn diese Substanz als Ursache des infektiösen Fiebers in Betracht käme.

Ebensowenig einheitlich wie die Frage nach dem Wesen ist diejenige nach dem Zwecke, nach dem Nutzen oder Schaden des Fiebers im Infektionsprozeß zu beantworten. Stellen wir die Frage derart, ob das Fieber durch die in seinem Verlaufe auftretende Körpertemperatur beim Menschen direkt Bakterien abtöten kann, so müssen wir diese Frage, wie wir schon oben gesehen haben, für alle uns bisher bekannten Infektionserreger verneinen. Stellen wir aber die Frage nach der Richtung, ob das Fieber gleichsam ein Indikator, eine Teilerscheinung einer für den Ablauf der Infektion nützlichen Reaktion des Organismus ist, so müssen wir diese Frage für eine Reihe von Infektionen bejahen. Durch die Anwesenheit der Mikroorganismen und Gifte werden im lebenden Körper feinste Reaktionen ausgelöst, welche zur Produktion spezifischer Stoffe, Antitoxine, bakterizider Substanzen, Agglutinine (s. Bd. III) führen, mit deren Auftreten im Serum der Ablauf der Infektion auf das innigste zusammenhängt. Wir wissen nun experimentell von Tieren und Menschen, daß die Produktion dieser Stoffe resp. die zu ihrer Hervorbringung nötige Reaktion stets mit Fieber einhergeht. Der Organismus hat während dieser Zeit ein sehr großes Maß von Mehrleistung gegenüber der Norm zu bringen. Gewisse Organe, Knochenmark, Milz- und Lymphdrüsensystem (Pfeiffer & Marx[363], A. Wassermann[361]) befinden sich in dieser Periode in der aktivsten Funktion, so daß man auf mikroskopischen Schnitten überrascht ist von der überaus großen Menge von Kernteilungsfiguren in diesen Organen. Es treten Sekretions- und Zerfallsprodukte von Zellen, besonders der Leukocyten auf, welche in das Blut gelangen. Kurz, es müssen während der Infektion, wenn sie günstig ablaufen soll, im normalen Organismus derartige biologische Kräfte in Funktion treten, welche die Abtötung der Bakterien oder die Unschädlichmachung ihrer Gifte für den Organismus zum Ziele haben.

Alle diese Stoffe haben den Zweck, die bei der Infektion im Organismus kreisenden, fremden Elemente mit Hilfe des Komplementes resp. der Leukocyten abzubauen (s. spät. Kap.).

Diese Funktion geht mit Fieber einher und so ist es leicht verständlich, daß auch in anderen als infektiösen Krankheitsprozessen, z. B. bei Zertrümmerung von Geweben durch Traumen, wenn Eiweißmoleküle im anormalen Zustande im Körper vorhanden sind und diese eliminiert, d. h. beseitigt und abgebaut werden müssen, wobei derselbe Mechanismus wie bei infektiösem Material stattfindet (Abbau durch Ambozeptor und Komplement), ebenfalls Fieber auftritt (aseptisches Fieber). Die Richtigkeit dieser Anschauungen ist in den Experimenten von M. Wassermann und Keysser (l. c.) erbracht worden, nach denen auch bei arteigenem Material dieselbe Fixierung des Komplementes eintritt.

Als Indikator und Teilerscheinung dieser Reaktionen müssen wir, wie gesagt, das Fieber als günstiges Symptom bei Infektionen betrachten, indem das Fehlen desselben bei sehr schweren Infektionen sehr oft das Zeichen dafür ist,

daß das Protoplasma der Organzellen durch die Infektion so schwer getroffen ist, daß es zu den oben erwähnten zum Ablauf der Infektion nötigen biologischen Reaktionen nicht mehr fähig ist. Im Einklange damit erzeugen im Experiment, wie aus den obigen Literaturangaben hervorgeht, kleine Dosen der Bakteriengifte stets Temperaturerhöhung, große tödliche stets Temperaturerniedrigung.

Der Allgemein-Auffassung, daß das Fieber günstig den Infektionsprozeß beeinflusse, ist allerdings auch in neuerer Zeit widersprochen worden. So soll nach Barankeieff[365] das Fieber die natürliche Immunität des Organismus weit herabsetzen und eine Infektion möglich machen, zu der der betreffende Organismus gar keine Disposition hatte.

Besonders wichtig in praktischer Beziehung erscheint unter diesen Umständen die Frage, ob eine künstliche Herabsetzung des Fiebers bei Infektionen mittelst chemischer Antipyretica, also Protoplasmagiften im Sinne Schmiedebergs[366], diese so notwendigen biologischen Reaktionen nicht schädigt, eine Frage, die zuerst A. Baginsky[367] zur Diskussion gestellt und A. Schütze[368] experimentell bearbeitet hat. Es hat sich bei diesen mit Typhusbacillen an Kaninchen vorgenommenen Untersuchungen gezeigt, daß die Temperaturherabsetzung, welche bei diesen Tieren durch Antipyrin möglich ist, die zur Produktion der spezifischen Schutzstoffe in dem Blut führenden biologischen Reaktionen nicht hemmt.

Um nicht mißverstanden zu werden, sei indessen hervorgehoben, daß die bei Infektionskrankheiten auftretende biologische Gewebs- und Immunitätsreaktion durchaus nicht als die einzige Ursache des Fiebers anzusehen ist. Sie ist eine Ursache des Fiebers auf Grund der Experimente und Beobachtungen am Menschen. Denn wenn wir einem Kranken, z. B. einem Diphtheriekranken, die Notwendigkeit, sich seine Schutzstoffe selbst zu bereiten, abnehmen, indem wir sie ihm bei unkomplizierten, reinen Diphtherieinfektionen zeitig genug in Form des Diphtherieserums fertig einverleiben, dann können wir kritisch das Fieber kupieren (H. Kossel[369], Heubner[370], A. Baginsky[371]). Wir müssen indessen das Fieber für einen weit komplizierteren Vorgang halten, als daß es nur der Ausdruck dieser Vorgänge ist. Je tiefer wir in die bei Infektionen unter dem Einflusse von Mikroorganismen sich abspielenden Vorgänge eindringen, desto mehr Faktoren lernen wir kennen, von denen wir wissen, daß sie Fieber erzeugen können. So wissen wir nunmehr durch die Untersuchungen von van de Velde (l. c.), Ehrlich[372], M. Neisser & Wechsberg[373], Bulloch[374], Kraus & Clairmont[375], daß sehr viele pathogene Mikroorganismen Blutkörperchen zerstörende Gifte produzieren, die sogen. Hämotoxine (s. das betr. Kapitel). Es zerfallen also bei der Infektion mit derartigen Mikroorganismen stets eine Menge von Erythrocyten, ein Vorgang, von dem wir experimentell wissen, daß er pyretogen ist und auf den Ughetti (l. c.) besonderen Wert legt. Aus alledem ersehen wir, wie vielartig und wechselnd die Ursachen und das Wesen des Fiebers in Infektionen sein können und wie eine Ergründung desselben, ausgehend von allgemeinen Prinzipien, kaum möglich ist, sondern nur durch eingehende Studien der einzelnen Infektionen.

Als weiteres sehr häufig vorkommendes, allgemeines Symptom bei den meisten Infektionen können wir eine Vermehrung der Leukocyten, eine akute Leukocytose, beobachten. Die Frage der Leukocytose studierte zuerst Römer[376] mit Hilfe der Buchnerschen Proteïne, sowie Kanthack[377] experimentell an Tieren, denen er Bakterienprodukte injiziert hatte. Sie beobachteten, daß auf eine anfängliche Abnahme der Leukocyten, Hypoleukocytose, eine Zunahme derselben, eine Hyperleukocytose, folge. Der Höhepunkt der Leukocytose wurde ca. 9 Stunden nach der Injektion erreicht. Die Leukocytose hielt 48—72 Stunden an. Ueber die Vermehrung der einzelnen Leukocytenformen bei der Leukocytose gibt Kanthack (l. c.) nach seinen Versuchen an Kaninchen an, daß besonders die eosinophilen vermehrt seien (s. unten). E. Schlesinger[378] hat die Leukocytose bei experimentellen Infektionen sowie das Verhältnis der polynukleären Zellen zu den Lymphocyten bei derselben an Kaninchen sehr eingehend untersucht. Es wurden in Versuch gezogen Bacterium coli, Streptokokken, Pneumokokken, Milzbrandbacillen, Milzbrandvaccine, Typhusbacillen, Botulismus, Tetanus-, Diphtheriebacillen und zum Vergleiche nicht pathogene Heubacillen. Die Resultate schwanken sowohl, was den Eintritt der Hypoleukocytose, den Grad der Leukocytose, wie das Verhältnis der polynukleären Zellen zu den Lymphocyten angeht, in sehr hohem Grade, so daß konstante Resultate nicht erzielt wurden.

Es dürfte überhaupt schwierig sein, auf dem Wege des Tierexperimentes, wie es vielfach versucht wurde, völlige Aufklärung über das Wesen der bei den meisten Infektionsprozessen des Menschen auftretenden Leukocytose zu gewinnen. Wir stimmen hierin vollkommen Ehrlich bei. Die Verhältnisse bei der künstlichen Versuchsanordnung im Tierexperimente sind zu verschieden von den bei dem spontanen Krankheitsprozesse auftretenden. In allen bisherigen Versuchen wurde das Blutsystem des Tieres durch die Injektion der Noxe mit einem Schlage überlastet, und eine heftige plötzliche Reaktion des Blutgewebes auf diesen Eingriff war die natürliche Folge, während bei der natürlichen Infektion des Menschen nach und nach an Menge zunehmende schädliche Stoffe allmählich zur Wirkung gelangen.

Daher ist es leicht zu erklären, wenn von fast allen Autoren, welche experimentell arbeiteten, angegeben wird, daß im Experimente der Hyperleukocytose zumeist eine Verminderung der Leukocyten, eine Leukopenie oder Hypoleukocytose vorausgehe (cf. oben). Bei den spontanen Infektionen des Menschen ist dies ganz anders. Hier kommt eine der Hyperleukocytose vorhergehende Verminderung der Leukocyten sehr selten zur Beobachtung, indem eben die Hypoleukocytose im Tierexperimente offenbar der Ausdruck der durch die plötzliche Ueberschwemmung des Blutes mit der Schädlichkeit hervorgebrachten Zerstörung von Leukocyten ist. Auch in anderen wesentlichen Punkten besteht ein auffallender Mangel an Uebereinstimmung der experimentellen Resultate und der am kranken Menschen erhobenen Befunde auf diesem Gebiete. So ersehen wir aus der Arbeit Schlesingers (l. c.), daß die experimentelle Typhusinfektion bei Kaninchen stets mit einer Hyperleukocytose einherging, während wir im Gegensatze hierzu beim Typhus abdominalis des Menschen, wie wir weiter unten sehen werden, fast regelmäßig eine Hypoleukocytose beobachten.

Auch die experimentellen Resultate der verschiedenen Autoren über den gleichen Punkt zeigen bisweilen gerade entgegengesetzte Resultate, so daß bei den Tieren offenbar auch große individuelle Schwankungen gerade in der Reaktionsfähigkeit des leukoplastischen Apparates vorkommen. So gibt TSCHISTOWITSCH[379] auf Grund seiner Experimente an, daß bei günstigem Verlaufe der Pneumokokkeninfektion bei Kaninchen stets Hyperleukocytose auftrete, bei schwerem, tödlichem Verlaufe dagegen bleibe die Hyperleukocytose regelmäßig aus. Gerade das Umgekehrte berichtet SCHLESINGER (l. c.) nach seinen Tierexperimenten. Die in Heilung ausgehenden Pneumokokkeninfektionen bei Kaninchen verliefen in des letzteren Autors Versuchen mit geringer oder mäßiger Hyperleukocytose, die tödlichen mit einer sofort nach der Injektion einsetzenden, bis zum Tode fortschreitenden Hyperleukocytose. *Tatsache ist indessen, daß weitaus die meisten fieberhaften Infektionskrankheiten beim Menschen wie Pneumonie, Pocken, Erysipel, Diphtherie, Parotitis, akuter Gelenkrheumatismus, Meningitis cerebrospinalis, Eiterungsprozesse usw. von einer Hyperleukocytose begleitet sind.* Nur bei unkompliziertem Typhus, Masern, nicht lokalisierter Sepsis und den meisten Fällen von Malaria ist die absolute Zahl der Leukocyten, und zwar auf Kosten der polynukleären neutrophilen Zellen, vermindert.

Ueber das Wesen, den Verlauf und die Bedeutung dieser fieberhaften infektiösen oder von manchen Autoren mit dem Ausdruck der „entzündlichen“ belegten Leukocytose ist eine derartige Fülle von Arbeiten entstanden, daß sie im Rahmen dieses Handbuches nicht erschöpfend mit ihren Details angeführt werden können. Wir verweisen für diejenigen, welche sich speziell mit diesem Gegenstande beschäftigen wollen, auf die Monographien von v. LIMBECK[380], RIEDER[381], STIÉNON[382], TÜRK[383], NÄGELI[384], GRAWITZ und die Arbeiten von ZAPPERT[385] nud EVERARD-DEMOORE[386]. Hier seien nur die Hauptpunkte aus der Lehre der infektiösen Leukocytose mitgeteilt. Was zunächst die *Art des Entstehens* der Leukocytose bei Infektionskrankheiten angeht, so glauben die meisten Autoren, daß hierbei *chemotaktische Einflüsse* in Wirksamkeit treten, indem die Bakterien resp. deren Gifte die im hämatopoëtischen Apparate vorhandenen weißen Blutkörperchen durch chemische Reizung in die Blutbahn hereinziehen (*positive Chemotaxis* s. oben). Umgekehrt werden die Leukocyten bei denjenigen Krankheiten, in welchen wir gewöhnlich eine Verminderung der Leukocyten im Blute finden, von den betreffenden Infektionsstoffen abgestoßen (*negative Chemotaxis*). BUCHNER & RÖMER (l. c.) nehmen an, daß hierbei besonders die Bakterienproteine in Tätigkeit treten, und daß diese sogar einen formativen Reiz auf die Leukocyten in der Blutbahn ausübern.

Die Ansicht, daß die Bakterien resp. deren Angriffsstoffe (Aggressine s. o.) den Körper mit positiv chemotaktischen Stoffen durchtränken, wird von MASSART & BORDET[387] vertreten, in neuerer Zeit hat sie in etwas anderer Form in NEUFELD[388] und CENTANNI[389] Anhänger gefunden. Nach letzteren werden die positiven chemotaktischen Stoffe aus den Bakterien durch die normalen und Immunopsonine (s. Kap. Opsonine) freigemacht, CENTANNI betrachtet die Verbindung der Opsonine mit den „opsoniphilen“ Gruppen der Bak-

terienkörper als die eigentlichen positiv chemotaktischen Stoffe oder „Chemotropine". Das Ausbleiben der Phagocytose erklären sie durch das Fehlen positiver chemotaktischer Stoffe.

Andere Autoren erklären im Gegensatz hierzu das Ausbleiben der Phagocytose durch negativ chemotaktische Eigenschaften der Bakterien (Bouchard[390], Vaillard & Vincent[391], Besson[392], wozu dann eine derartige Beeinflussung der Gefäße käme, daß die Auswanderung der Leukocyten verhindert würde. Neueren Forschern gelang es, diese negativ chemotaktischen Substanzen darzustellen, vor allen Bail (Aggressine s. o.). Rosenow[393] stellte aus virulenten Pneumokokken das „Virulin" dar. Nach Rosenow sind die virulenten Kokken nicht phagocytabel und binden das Opsonin gar nicht, während die abgeschwächten dasselbe stark binden und gefressen werden. Nach Ausziehen des Virulins gewinnen die virulenten die Bindungskraft der avirulenten und werden gefressen, während die abgeschwächten Kokken nach Behandlung mit Virulin die Bindekraft und Phagocytierbarkeit verlieren. Ebenso konnten Tschistowitsch & Jourewitsch[394] die virulenten Pneumokokken durch Ausziehen des Antiphagins phagocytabel machen (zit. nach Kruse).

Bei Nachprüfung dieser Befunde unter Leitung Kruses konnten von Zade[395] diese Angaben nicht bestätigt werden.

Kruse (l. c.) sieht als das Wesentliche bei dem Ausbleiben der Phagocytose nicht die negative Chemotaxis an, sondern das Ausbleiben der Phagocytose selbst in Gegenwart der Phagocyten, der „negativen Phagotaxis"; den Mechanismus für dieselbe sieht Kruse „in der Ablenkung der Opsonine von den Stellen der Bakterienleiber, von denen aus sie die letzteren zur Phagocytose vorbereiten oder die positiv phagotaktischen Stoffe erzeugen, und zwar in einer Ablenkung durch Bindung der Opsonine". Eine Verstärkung der Bindekraft für Opsonine wäre also nach Kruse die Voraussetzung der hohen Virulenz.

Eine völlige Klarheit über den Mechanismus der positiven, resp. negativen Chemotaxis ist bisher nicht erzielt worden.

Was die Hyperleukocytose bei Infektionen anlangt, so entsteht dieselbe nach v. Limbeck[396] dadurch, daß die in die Lymphbahn übertretenden Bakterienstoffe einen vermehrten Transport von weißen Blutkörperchen aus den Geweben in die Blutbahn bewirken. Daher zeigen nach v. Limbeck nur die mit Exsudation in die Gewebe einhergehenden Infektionskrankheiten Leukocytose während des fieberhaften Prozesses. Aus demselben Grunde sehen wir nach v. Limbeck bei Eiterungen, crupöser Pneumonie, Pleuritis stets starke Leukocytose, während rein tuberkulöse Affektionen, oder Malaria, oder Typhus keine Leukocytose erzeugen.

Einen besonderen Standpunkt nimmt Löwit[397] ein. Löwit beobachtete experimentell, daß der Hyperleukocytose stets ein Stadium vorhergeht, in welchem die Leukocyten, und zwar ausschließlich nur die polynukleären, vermindert sind. Dieses Stadium bezeichnet Löwit als Leukopenie. Auf die Leukopenie folgt alsdann die Hyperleukocytose, an der wiederum nur die polynukleären Leukocyten beteiligt sind. — Löwit glaubt nun, daß die im Stadium der Leukopenie infolge Zerstörung der polynukleären Elemente im Blute auftretenden Zerfallsprodukte durch positive Chemotaxis neue und vermehrte polynukleäre Leukocyten aus dem Knochenmarke in das Blut anlocken, daß also die Hyperleukocytose eine direkte Folgeerscheinung der

Leukopenie, der anfänglichen Verminderung der Leukocyten sei. Indessen, abgesehen davon, daß, wie schon oben erwähnt, wir bei den natürlichen Infektionen des Menschen durchaus nicht regelmäßig eine Leukopenie, d. h. Hypoleukocytose der Hyperleukocytose vorhergehen sehen, erhoben sich noch andere Einwände gegen die Löwitsche Lehre. Besonders Goldscheider & Jacob[398] zeigten, daß die vorübergehende Hypoleukocytose, i.e. die Löwitsche Leukopenie nur eine scheinbare, nicht eine infolge Zerstörung von Leukocyten tatsächliche Verarmung des Blutes an weißen Blutkörperchen ist. Bei derselben handelt es sich nach diesen Autoren nur um eine veränderte Verteilung der Leukocyten im Gefäßsystem, indem in den peripherischen Gefäßbezirken im Stadium der Hypoleukocytose weniger Leukocyten vorhanden sind, dagegen während der gleichen Zeit in den zentralen Kapillaren besonders der Lungen eine ausgesprochene Vermehrung dieser Elemente, eine Hyperleukocytose besteht. Der gleichen Ansicht ist Schulz[399]. Goldscheider & Jacob, sowie Schulz legen daher für das Zustandekommen des Phänomens der Leukocytose den größten Nachdruck au die ungleichmäßige Verteilung der Leukocyten im Organismus, indem bei der Hypoleukocytose Leukocyten in den zentralen Gefäßbezirken zurückgehalten, bei der Hyperleukocytose dagegen vermehrt aus den blutbereitenden Organen in das Blut ausgeschwemmt werden können. Die chemotaktischen Eigenschaften der Bakterienprodukte spielen dabei nach Goldscheider & Jacob die Hauptrolle. Hohe Dosen chemotaktischer Substanz bedingen eine vermehrte Ausschwemmung, vielleicht auch durch Neubildung von Leukocyten, niedere Dosen halten sie in den blutbereitenden Organen und den zentralen Kapillaren zurück.

Als Ursache der Hyperfunktion sind nach Nägelis[400] Untersuchungen nicht die Bakterien, sondern die Toxine anzusehen, die Menge der Toxine und die Virulenz sind für den Ausfall der Reaktion von fundamentaler Bedeutung. Wie Nägeli in Tierversuchen zeigen konnte, lösen mäßige Toxindosen eine mittelstarke Reaktion, große Mengen eine sehr starke und allzugroße gar keine Leukocytose aus. Dadurch werden scheinbar paradoxe Verhältnisse erklärt, wenn man bei den schwersten Eiterungen oder Pneumonien im Blute keine Leukocytose findet.

Als Ursache der Leukopenie bei Typhus abdominalis nimmt Nägeli eine direkte Toxinwirkung auf das Knochenmark im Sinne einer Funktionslähmung an.

Der morphologische Charakter der Leukocytose, die wir bei Infektionen beobachten können, ist kein einheitlicher. Es können die verschiedenen Leukocytenarten ganz ungleichmäßig von der Vermehrung betroffen sein, so daß sich das normale Verhältnis der einzelnen Arten zueinander stark verändert. Ehrlich & Lazarus l. c., deren Einteilung der verschiedenen Formen der Leukocytose wir hier folgen, fassen „bei jeder Vermehrung der farblosen Elemente im Blute den Gesichtspunkt als den wesentlichsten ins Auge, ob Zellarten vermehrt sind, die einer Eigenbewegung fähig sind und, chemotaktischen Reizen folgend, aktiv in die Blutbahn einwandern können, oder ob die Zahl solcher Zellen erhöht ist, denen eine selbständige Lokomobilität nicht zuerkannt werden kann, die also nur passiv, durch mechanische Kräfte in die Blutbahn eingeschwemmt werden.“ Die erstere Art nennt Ehrlich aktive Leukocytose,

die letztere passive Leukocytose, bei der es sich also um eine Vermehrung der einer Eigenbewegung nicht fähigen Lymphocyten handelt, während bei der aktiven stets die mobilen polynukleären Elemente zahlreicher vorhanden sind.

Bei den infektiösen Prozessen, bei der sogenannten entzündlichen Leukocytose, kommt ausschließlich die aktive Leukocytose zur Beobachtung. Nach Ehrlich & Lazarus sind fernerhin gewisse spezifische Entzündungsprodukte, Eiter, Exsudate usw. als vollkommenes Analogon der aktiven infektiösen Leukocytose aufzufassen, da bei ihnen dieselben Zellenkombinationen wie bei den aktiven Leukocytosen beobachtet werden. Bei der aktiven Leukocytose tritt sehr häufig eine solche Vermehrung der polynukleären Elemente gegenüber den Lymphocyten ein, daß jene über 90 Proz. aller im Blute befindlichen weißen Blutkörperchen betragen.

Ehrlich & Lazarus unterscheiden je nach der hervortretenden Vermehrung der einzelnen polynukleären Zellenarten folgende Untergruppen der aktiven Leukocytose:

a) polynukleäre Leukocytosen,
   1. polynukleäre neutrophile Leukocytose,
   2. polynukleäre eosinophile Leukocytose;

b) gemischte Leukocytosen mit Beteiligung körnerführender mononukleärer Elemente, Myelocyten.

Unter diesen Formen wird bei fieberhaften Infektionen weitaus am häufigsten die polynukleäre neutrophile Leukocytose, bei der also die polynukleären neutrophilen Elemente vermehrt sind, beobachtet. Die Leukocytose hält in der Regel während des fieberhaften Stadiums an, bei kritisch abfallenden Infektionen fällt das Ende derselben mit der Krise zusammen. Ueber die im Endstadium der polynukleären Leukocytose und bei der Rückkehr zur Norm bisweilen auftretenden weißen Formelemente im Blute, mononukleäre neutrophile Zellen und sogen. Reizungsformen verweisen wir auf die schon oben erwähnten Monographien von Türk und Stiénon, sowie Nägeli und Grawitz. Am eingehendsten wurde die bei croupöser Pneumonie auftretende polynukleäre neutrophile Leukocytose studiert [Tschistowitsch (l. c.), Bieganski [401], Lähr [402], Kikodse [403], Sadler [404], v. Jaksch [405], Türk (l. c.) u. a.]. Dieselbe tritt nach diesen Untersuchern beim typischen Pneumoniefall ausnahmslos auf, pflegt bis zur Krisis anzudauern, woran sich dann gewöhnlich für einige Zeit eine Hypoleukocytose anschließt.

Die nach a) 2. oben angeführte Vermehrung der eosinophilen weißen Blutkörperchen finden wir bei Infektionskrankheiten zumeist im postfebrilen Stadium. — So fand Türk bei Pneumonikern nach der Krise eine Eosinophile von 5,67 Proz., nach fieberhaftem akuten Rheumatismus articulorum 9,37 Proz., Zappert bei Malaria nach dem Anfall 20,34 Proz. (zit. nach Ehrlich-Lazarus).

Auch im Anschlusse an Tuberkulininjektionen, welche mit starker allgemeiner Reaktion einhergegangen waren, tritt häufig eine sehr hochgradige Vermehrung der eosinophilen Leukocyten im Blute auf. Die erste Beobachtung hierüber rührt von Botkin [406] her, seitdem wurde dieser Befund von vielen Autoren bestätigt. Besonders ausgeprägt ist die eosinophile Leukocytose ferner bei Trichinose.

Eine gemischte Leukocytose [b) der obigen Einteilung] mit vermehrtem Auftreten von Myelocyten im Blute, wurde von

Engel[407] besonders bei diphtheriekranken Kindern beobachtet und in ihrer Bedeutung näher studiert (s. unten). Auch Türk (l. c.) hat dem vermehrten Vorkommen von Myelocyten im Blute bei Infektionskrankheiten besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Er fand sie besonders zahlreich während und nach der Krise bei Pneumonikern.

Wie schon oben erwähnt, gibt es eine, allerdings geringe Anzahl von fieberhaften Infektionskrankheiten, bei denen wir in den typischen unkomplizierten Fällen im Gegensatze zu dem eben Besprochenen konstant eine Verminderung der Leukocyten, eine Leukopenie oder Hypoleukocytose beobachten. Es sind diese, wie ebenfalls schon erwähnt, in erster Linie der reine Typhus abdominalis, bei dem hauptsächlich die polynukleären Elemente in den intra vitam der Untersuchung zugänglichen peripheren Gefäßbezirken vermindert sind, ferner unkomplizierte Masern, Malaria und nicht lokalisierte Sepsis. — Bei diesen Fällen infektiöser Hypoleukocytose handelt es sich um ein vermindertes Zuströmen von Leukocyten aus den blutbereitenden Organen, für das vielleicht negativ chemotaktische (s. oben) Eigenschaften der betreffenden Infektionsstoffe die Ursache sind.

Was die biologische und teleologische Bedeutung der Leukocytose bei fieberhaften Infektionen angeht, so ist hier in erster Linie Metschnikoff (Literatur siehe Traité de l'Immunité, Paris, Masson) zu nennen, welcher die aktive Leukocytose als einen direkten Verteidigungsvorgang seitens des infizierten Organismus mit Hilfe der polynukleären Leukocyten (Phagocyten) auffaßt. Der Ausgang der Infektion hängt zum wesentlichsten davon ab, ob eine genügende Anzahl von Leukocyten, i. e. Phagocyten, vorhanden ist, welche imstande sind, die eingedrungenen Infektionserreger in sich aufzunehmen und unschädlich zu machen.

Durch die Forschungen der letzten Jahre ist die an und für sich schon komplizierte Frage nach der Bedeutung der Leukocytose und nach dem Mechanismus ihrer Wirkung noch verwickelter geworden. Von den meisten Autoren wird nämlich heute angenommen, daß die Leukocyten für sich allein nicht imstande seien, die Mikroorganismen in sich aufzunehmen, sondern daß die Bakterien erst durch Adsorption spezifischer Substanzen des normalen resp. Immunserums zur Aufnahme der Bakterien befähigt werden. (Denys & Leclef resp. Neufelds Bakteriotropine, Wrights Opsonine, s. Kap. „Bakteriotropine und Opsonine.) Nach Ansicht dieser Autoren würde also eine Vermehrung der Leukocyten ohne gleichzeitige vermehrte Bildung dieser zur Phagocytose unerläßlichen Substanzen des Serums überhaupt nicht zur Steigerung der Phagocytose und damit zur Vernichtung der Bakterien genügen.

Metschnikoff freilich nimmt an, daß die Leukocyten auch die Quelle dieser im Serum sich findenden spezifischen Hilfssubstanzen für die Phagocytose seien.

In diesem Falle wäre also die Vermehrung der Leukocyten als ein Zeichen für die vermehrte Produktion dieser spezifischen Serumsubstanzen seitens des infizierten Organismus zu deuten. Für eine gewisse Reihe von Infektionen trifft dies zweifellos zu, wie dies durch Versuche von R. Pfeiffer & Marx (l. c.) und A. Wassermann (l. c.) bewiesen ist, nach denen der hämatopoetische Apparat die Bildungsstätte dieser Immunsubstanzen sein kann. Andererseits ist

es durch die bei der lokalen Immunität (s. oben) auftretenden Substanzen bewiesen, daß sicherlich die Leukocyten nicht allein in Frage kommen. sondern daß auch andere Gewebszellen befähigt sein können, diese Schutzstoffe zu produzieren.

Endlich haben andere Autoren wie M. Neisser & Guerrini [408] nachgewiesen, daß die Ansicht, Leukocyten bedürften zur Phagocytose stets der Mithilfe von Zwischensubstanzen des Serums, nicht stichhaltig ist. Diese Autoren zeigten, daß eine Reihe von Stoffen, die in großer Dosis Gifte für die Leukocyten sind (Chinin, Nukleinsäure, Pepton etc.), in geringer Dosis die von jedem Serumreste befreiten Leukocyten zur Phagocytose veranlassen. Diese Stoffe werden von M. Neisser als Leukostimulantien bezeichnet.

Ueber den prognostischen Wert der quantitativen Veränderungen, die wir bei Infektionen seitens der Leukocyten im Blute beobachten können, sind besonders eingehende Untersuchungen bei der croupösen Pneumonie gemacht worden. Alle bereits oben erwähnten Autoren geben in dieser Hinsicht übereinstimmend an, daß das Ausbleiben der Leukocytose bei croupöser Pneumonie die Prognose stets ungünstig beeinflusse. Prognostisch ungünstig ist auch bei Typhus abdominalis das Sinken aller Leukocyten zu betrachten.

Für Diphtherie will Gabritschewsky [409] bei fortschreitender Leukocytose umgekehrt eher ungünstigere Prognose stellen. Indessen sind andere Autoren, wie Rieder (l. c.), Schlesinger [110] und Besredka [411] der entgegengesetzten Ansicht. — Die beiden letzteren Autoren legen der hochgradigen polynukleären neutrophilen Leukocytose bei Diphtherie sogar eine ebenso günstige prognostische Bedeutung wie bei Pneumonie bei.

Engel [407] legt dagegen dem zahlreichen Auftreten der bereits oben erwähnten „Myelocyten" im Blute bei Diphtherie auf Grund seiner Beobachtungen eine ungünstigere Bedeutung zu, ebenso Besredka (l. c.), welcher die „Myelocyten" als „intermediäre Formen" bezeichnet.

Nach Nägeli [413] geht die Vermehrung der weißen Blutkörperchen erst mit der Abstoßung der Membranen zurück und wird dann von den postinfektiösen Erscheinungen der Lymphocytose und Eosinophilie abgelöst.

Diagnostisch sind die quantitativen Verhältnisse der Leukocyten besonders wichtig für die Differentialdiagnose zwischen Typhus abdominalis und etwaigen anderen in Frage kommenden mit Leukocytose einhergehenden fieberhaften Infektionskrankheiten, Leukopenie spricht dann stets für Typhus (Hayem [414]). Die Blutuntersuchung hat besonders für Typhus abdominalis in der ersten Woche der Erkrankung eine große Bedeutung erlangt. Man findet nach Nägeli das typische Bild: Leukopenie, wenig Lymphocyten, keine Eosinophilen, fast kein Fibrin.

Aus diesem Befunde ist die Typhusdiagnose mit Sicherheit zu stellen, und zwar nach Kühn [415] am Ende der 1. Woche in mehr als 92 Proz., nach Nägeli sogar in 95 Proz. unter Berücksichtigung von Anamnese und Status; dieser morphologische Blutbefund soll die Widalsche Reaktion erheblich an Bedeutung übertreffen und sicherer als Roseolen, Diazoreaktion etc. sein. Auch Kast & Hütig [416], Kühn & Stuckstorff [417], Courmont & Barbroux [418] vertreten diese Ansicht.

Als diagnostisch ganz besonders wertvoll hat Nägeli den Satz aufgestellt, daß eine Krankheit niemals Typhus sein kann, bei der Eosinophile in halbwegs normaler (100—200) oder gesteigerter Zahl vorkommen; schon das vereinzelte Vorkommen dieser Spezies müsse zu großer Vorsicht in der Diagnose mahnen.

Courmont[419] legt einen besonderen diagnostischen Wert auf die konstante Vermehrung der neutrophilen polynukleären Leukocyten im Endstadium bei Lyssa. Bei Fehlen der neutrophilen polynukleären Leukocytose könne die Diagnose Lyssa absolut verworfen werden. — Selbst im Lungensafte von an Rabies verendeten Hunden betrage die Vermehrung der polynukleären neutrophilen Elemente noch das Doppelte, im Mittelwerte 85 Proz. aller Leukocyten, gegenüber einem Mittelwerte von 46 Proz. in dem Lungensafte normaler Hunde.

Die Vermehrung der eosinophilen Zellen gehört diagnostisch zu den wichtigsten Erscheinungen der Trichinosis (s. oben) und hat die früher so schwierige Differentialdiagnose gegenüber Typhus spielend leicht gemacht.

Brown[420] beobachtete zuerst diese Eosinophilie bei Trichinosis. Die Vermehrung der Eosinophilen (50—80 Proz.) ermöglicht sogar eine Frühdiagnose und ist für die Prognose von Bedeutung, wie die experimentellen Untersuchungen an Meerschweinchen von Opie[421] und Stäubli ergaben (s. Kap. Trichinosis).

Nach letzterem beginnt die Eosinophilie 8 Tage nach der Infektion. Fehlen derselben oder rapider Absturz wurde bei letalen Infektionen beobachtet.

Curschmann[423] zeigte die konstante Leukocytose und deren diagnostische Bedeutung bei perityphlitischen Abszessen. Küttner bestätigte dies und erweitert die diagnostische Bedeutung der Leukocytose für Beckeneiterungen überhaupt. Eine Uebersicht über die diagnostische und prognostische Bedeutung der entzündlichen Leukocytose geben die im Verein für Innere Medizin gehaltenen Referate von Sonnenberg, Grawitz und Franz[424]. — Kaminer[425] hat experimentell bei Tieren beobachtet, daß die Leukocyten aller an irgendeiner Infektion (mit Ausnahme von Hühnercholera und Tetanus) erkrankten Tiere die Ehrlichsche Jodreaktion geben. — Der genannte Autor legte dieser Reaktion große diagnostische Bedeutung, ob eine Infektion bestehe oder nicht, bei, besonders stark und frühzeitig trete dieselbe bei eitrigen Prozessen auf. Kaminer glaubte, daß dieselbe eine „Toxinämie" anzeige. Indessen hat die Methode bis jetzt keine praktische Bedeutung erlangt.

Besonders eingehend sind in den letzten Jahren die qualitativen und quantitativen Verhältnisse der Leukocyten in diagnostischer Absicht in den entzündlichen Exsudaten und Transsudaten seröser Höhlen sowie in der Lumbalflüssigkeit untersucht worden (Cytodiagnostik, Literatur siehe Grawitz, Cytologie, Nonne[426], Brugsch-Schittenhelm[427]).

Außer Leukocytose werden bei Infektionen sehr häufig noch andere Veränderungen im Blute beobachtet, vor allem eine Anämie und Verminderung des Hämoglobingehaltes (s. oben Lipoidgifte). In dieser Beziehung beobachteten zuerst Fischel & Adler[428] ein Blutkörperchen tötendes Vermögen von Streptokokken. In neuester Zeit wurden alsdann die Gifte der Bakterien, welche rote Blutkörperchen zerstören und auflösen, besonders eingehend studiert.

Zuerst wurden solche Stoffe von van de Velde (l. c.) und von Kraus (l. c.) an den Staphylokokken erkannt. Diese wurden von M. Neisser (l. c.) näher studiert und als Staphylolysin bezeichnet. Ehrlich (l. c.) fand ein derartiges Hämolysin im Tetanusgift, das sogen. Tetanolysin, Bulloch (l. c.) im Pyocyaneusgift das Pyocyanolysin. Lubenau[429] konnte in Streptokokkenkulturen ein Blutkörperchen lösendes Gift, ein Streptolysin, nachweisen, Kraus (l. c.) an gewissen Vibrionen das Vibriolysin. Auch ist bei Choleravibrionen eine derartige Fähigkeit, Blutkörperchen zu zerstören, in neuester Zeit, wenn auch nicht bei allen Stämmen, nachgewiesen worden. Neben diesen Blutkörperchen lösenden Stoffen besitzen diese Bakterienarten nach Kraus[430], dann stets auch Stoffe, welche rote Blutkörperchen agglutinieren, die sogen. Bakteriohämagglutinine, die sich ebenso wie die Bakteriohämolysine als echte Toxine (s. Kap. Hämotoxine) verhalten, gegen welche man immunisieren kann. Besonders die tierischen Parasiten, Protozoen etc. zeichnen sich durch starke Zerstörungskraft für Erythrocyten aus. (S. o., daselbst Angabe der neueren Lit.)

Bei sehr vielen Infektionserregern finden wir die Neigung, eine hämorrhagische Diathese im infizierten Organismus hervorzurufen. Besonders spezifisch ist dies für die Erreger der sogen. hämorrhagischen Septikämien (Hueppe[431]), ferner auch für Streptokokken.

Mit der Hyperleukocytose und der Zerstörung der roten Blutkörperchen hängt weiterhin auf das innigste zusammen die so oft bei Infektionen beobachtete akute Milzschwellung. Besonders Jawein[432] legt auf den Untergang der roten Blutkörperchen das größte Gewicht für das Zustandekommen des Milztumors, indem die Zerfallsprodukte der Erythrocyten in der Milz aufgestapelt werden. Daher ist der Milztumor nicht nur allein bei solchen Infektionen, welche mit Zerstörung von roten Blutkörperchen einhergehen, wie Malaria, Sepsis, sondern auch bei Intoxikationen mit Blutgiften stets am stärksten ausgesprochen. Daneben kommt indessen für das Zustandekommen des Milztumors doch sicher auch eine aktive Tätigkeit der Milz durch Beteiligung an der Produktion der Antikörper in Betracht.

Fernerhin ist zu erwähnen, daß nach den neuesten Untersuchungen bei sehr vielen Infektionen auch im Chemismus der Eiweißkörper des Blutes Veränderungen auftreten. Diese äußern sich darin, daß die Globuline vermehrt und demzufolge leichter ausfällbar sind. Man hat versucht, bei manchen Infektionen dieses Verhalten diagnostisch zu verwerten.

Darauf beruht die sogenannte Klausnersche[433] Reaktion (s. Kap. Serodiagnostik der Syphilis), welche durch Zusatz von destilliertem Wasser im Serum einen Niederschlag erzeugt. Derselbe soll angeblich spezifisch für Lues sein, es hat sich aber herausgestellt, daß die Präzipitate auch bei anderen Infektionen eintreten. Die Nonnesche[434] Reaktion, die darin besteht, daß beim Zusatz von Ammonsulfat in bestimmter Konzentration zur Lumbalflüssigkeit ein Niederschlag auftritt, hat gleichfalls ihre Ursache in dem Globulingehalt der Lumbalflüssigkeit. Sie findet sich besonders oft bei Paralytikern, aber auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems positiv.

Weiterhin sind in neuester Zeit auch Veränderungen im Gehalt an Lipoiden im Blut bei Infektionen beobachtet worden. PERITZ[435] konnte konstant eine beträchtliche Vermehrung des Lecithingehaltes des Serums Syphilitischer feststellen. Diagnostisch hat auch diese Eigenschaftsänderung der Lipoide mittels der Hämolyse durch Cobragift besonders bei Tuberkulose und bei Lues Verwendung gefunden (CALMETTE, MASSOL & BRETON[436], WEIL[453]).

Alle Mikroorganismen und ihre Gifte haben ferner einen ungünstigen Einfluß auf die allgemeinen Ernährungsvorgänge. In dieselbe Kategorie gehören auch die lokalen Ernährungsstörungen der Organe, welche wir so häufig im Verlaufe von Infektionen beobachten, die sogen. parenchymatöse Degeneration, besonders von Herz, Niere, Leber, deren Zustandekommen vielfach experimentell studiert wurde (RIBBERT[438], ROGER l. c. Maladies infectieuses, Paris, Masson, s. dortselbst auch Literatur). Von manchen Autoren wurden für das Zustandekommen dieser parenchymatösen Degeneration auch andere bei Infektionen auftretende Faktoren herangezogen, als nur die direkte Wirkung der Bakteriengifte. So wurde insbesondere der Einfluß der höheren Körpertemperatur auf die anatomische und chemische Struktur der Organe experimentell untersucht. LITTEN[439], WELCH[440], WERHOWSKY[441] konnten infolge von Hyperthermie bei Kaninchen parenchymatöse Degeneration von Leber, Herz und Nieren finden, während NAUNYN[442] im Gegensatze hierzu Kaninchen wochenlang überhitzen konnte, ohne daß nachweisbare parenchymatöse Degeneration ihrer Organe eintrat. Das wichtigste Moment für diese parenchymatöse Degeneration sind also sicher die Bakteriengifte, zumal wir dieselben auch sehr häufig bei experimentellen Infektionen im Tierversuch auftreten sehen, ohne daß besondere Hyperthermie vorhanden ist.

Daß alle Organe im Verlaufe von Infektionen Sitz der verschiedensten Formen von entzündlichen Vorgängen als Ausdruck der lokalen Wirkung der Infektionserreger und ihrer Gifte sein können, ist schon oben ausgeführt worden.

Den Zusammenhang der amyloiden Degeneration mit der Wirkung von Bakteriengiften haben experimentell BOUCHARD & CHARRIN, KRAWKOW[443], NOWACK[444] GOUGET[445], SCHEPILEWSKY[446] erwiesen. Indessen geht besonders aus der letzten Arbeit hervor, daß auch ohne Mitwirkung von Bakterien Amyloid entstehen kann.

Besonders wichtig sind die Wirkungen vieler Mikroorganismen und ihrer Gifte auf das Nervensystem. Abgesehen davon, daß manche Bakteriengifte eine so spezifische Affinität zum Nervensystem haben wie z. B das Tetanusgift, Botulismustoxin und das filtrierbare Virus der Poliomyelitis, daß sie sich beim Menschen ausschließlich in ihm lokalisieren, oder wie die Leprabacillen, Spirochaeta pallida, Trypanosomen dasselbe bevorzugen, können alle Mikroorganismen und deren Gifte im Laufe der Infektion Störungen seitens des Nervensystems verursachen.

Besonders mannigfach sind auch die funktionellen Störungen, welche am Nervensystem und besonders an den Nerven des Zirkulationsapparates durch die Bakteriengifte entstehen. CHARRIN & GLEY[447] beobachteten zuerst eine lähmende Wirkung des Pyocyaneusgiftes auf die Vasodilatatoren. Nach GUINARD & ARTAUD[448] sollen manche Bakterienprodukte experimentell Erniedrigung des Blut-

druckes durch Reizung der Vasodilatatoren erzeugen. Am eingehendsten wurde diese Frage experimentell von Pässler & Romberg[449] studiert. In neuerer Zeit sind besonders Untersuchungen über Veränderungen des Blutdruckes an diphtherievergifteten Tieren von Rolly[450], Iwanowa[451] und F. Meyer[452] angestellt worden. Diese Autoren stimmen darin überein, daß bei Diphtherievergiftungen, bei denen Blässe und hochgradige Pulsbeschleunigung auftritt, ein starkes Sinken des Blutdruckes zu konstatieren ist, dessen Ursache in einer Lähmung der Gefäßzentren zu suchen ist.

Außer den eigentlichen Krankheitssymptomen treten bei allen Infektionskrankheiten unter dem Einfluß der Mikroorganismen und ihrer gelösten Stoffe bestimmte biologische Reaktionen im Organismus auf, welche zu einer spezifischen Veränderung der vor der Krankheit bestandenen Empfindlichkeit des Organismus gegenüber dem Infektionsstoff führen. Bei einer großen Reihe von Infektionen geht diese Veränderung einher mit dem Auftreten neuer spezifischer Stoffe im Blutserum, welche eine bestimmte Wirkung sei es auf die Gifte, (Antitoxine), sei es auf die lebenden Infektionserreger (spezifisch bakterizide Stoffe, Opsonine, Agglutinine) ausüben. Mit dem Eintritt dieser Reaktionen steht, wie schon oben erwähnt, der Ablauf, die Heilung der betreffenden Infektionen in unmittelbarstem Zusammenhang. Sie sind daher für das Verständnis des Wesens der Infektion von einschneidendster Bedeutung. Ueber dieses Gebiet der Lehre von der Infektion wird ausführlich bei den Kapiteln: Immunität, Antitoxine, Anaphylaxie, Bakteriotropine und Opsonine, spezifisch bakterizide Sera und Agglutinine gesprochen werden.

Literatur.

1. Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Leipzig, Thieme, **1894**.
2. Wigura, Wratsch **1895**.
3. Flügge, Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 40, **1908**.
4. Bruhns & Hohn, Klin. Jahrb., Bd. 18, **1908**.
5. Pfeiffer, ebd., Bd. 18, **1908**.
6. Frosen, ebd., Bd. 18, **1908**.
7. Löffler, ebd., Bd. 18, **1908**.
8. Bericht der Oesterreichischen Pestkommission, Akademie der Wissenschaften, Wien **1898—1900**.
9. Reports on Plague investigations in India, Journ. of Hyg., **1907**, Nr. 3.
10. Cornet, Skrofulose. Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Therap., **1898**.
11. Bericht der Deutschen Pestkommission, Berlin **1899**.
12. Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr., **1901**.
13.—15. Römer, G. Mayer, Hirota, zit. nach Lubarsch-Ostertag **1911**.
16. Cornet, Lungentuberkulose. Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Therap., **1898**.
17. Laschtschenko, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30 u. 38.
18. Heymann, ebd.
19. Behring, Tuberkulosebekämpfung. Vortrag, gehalten auf der 75. Versammlung deutscher Naturf. u. Aerzte Kassel **1903**.
20. Ders., Beiträge zur experimentellen Therapie, **1906**.
21. Ders., Beitrag zur Lehre von den Infektionswegen der Tuberkulose. Tuberculosis, Bd. 6, **1907**.
22. Ders., Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 3.
23. Calmette, Annal. de l'Institut Pasteur, **1905**.
24. Calmette & Guérin, ebd., **1906**.
25. Calmette, VI. Internationale Tuberkulosekonferenz, Wien **1907**.
26. Vallée, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1905**.
27. Flügge, Die Verbreitungsweise und Bekämpfung der Tuberkulose. Leipzig, Veit & Co., **1908**.

28. Laffert, Arbeiten aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern, 1908, Heft 1.
29. Thomas, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., Bd. 32.
30. Metschnikoff, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1893.
31. Issaeff & Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18.
32. Conradi, Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie in Hofmeisters Zeitschr. f. Biol. u. Chemie.
33. Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1.
34. Panum, Virch. Arch., Bd. 60.
35. Roux & Borrel, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1898.
36. Halban, Arch. f. klin. Med., Bd. 55, 1902.
37. Rotter, Deutsche med. Wochenschr., 1892.
38. Roger, Maladies infectieuses, Paris 1902.
39. Tallquist, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 61, 1907.
40. Morgenroth & Reicher, Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 38.
41. Landsteiner & Raubitschek, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 45, 1908.
42. Leber, Deutsche med. Wochenschr., 1908.
43. Laveran, Soc. d. Pathol. exotique, T. 4, Nr. 1, 1911.
44. R. Koch, Verhandlungen der Cholerakonferenz zu Berlin, 1884.
45. Roux & Yersin, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1888.
46. Kitasato, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 10.
47. Traube & Gscheidlen, Jahresber. d. Schles. Ges. f. vaterl. Kultur, 1874.
48. Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1.
49. Bouchard, Compt. rend. de l'acad. de sciences, 1887.
50. Albu, Autointoxikation. Berlin 1896.
51. Spengler, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13.
52. Neumann, Deutsche med. Wochenschr., 1893.
53. Finkler, Lungenentzündungen. Wiesbaden, Bergmann, 1891.
54. A. Wassermann, Deutsche med. Wochenschr., 1893.
55. A. Neisser, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 37, 1911 (Sonderheft).
56. Quincke, Berl. klin. Wochenschr., 1894.
57. Busch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28.
58. Neuhaus, Berl. klin. Wochenschr., 1886.
59. Thiemich, Deutsche med. Wochenschr., 1895.
60. Singer, Wien. klin. Wochenschr., 1896.
61. Neufeld, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30.
62. Nenninger, ebd., 1901.
63. Banti, Rif. medica, 1894.
64. Alessandro, Policlinico, 1897.
65. Tavel & Kocher, Vorl. über chirurgische Infektionskrankheiten. Basel 1895.
66. von Leyden & Michaelis, Berl. klin. Wochenschr., 1894.
67. M. Wassermann, Münch. med. Wochenschr., 1901.
68. Uhlenhuth & Mulzer, Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 2.
69. Kruse & Pansini, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11.
70. Watson Cheyne, zitiert nach Weichselbaum, Parasitologie. Jena 1898.
71. Lubarsch, Centralbl. f. Bakt., Bd. 6.
72. Emmerich, zit. nach Weichselbaum, Parasitologie.
73. Preiss, Münch. med. Wochenschr., 1890.
74. Schönwerth, Arch. f. Hyg., 1893.
75. Bollinger, Tagebl. d. Verh. deutscher Naturforscher u. Aerzte, 1889.
76. Findel, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1907.
77. Kruse, Handb. d. Mikroorganismen von Flügge.
78. Martini, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 1901.
79. Babes, Bakteriologische Untersuchungen, Leipzig.
80. Kolisko & Paltauf, Wien. klin. Wochenschr., 1889.
81. Spronck, Centralbl. f. allgem. Path., 1890.
82. Frosch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13.
83. Petruschky, ebd., Bd. 17.
84. Banti, Lo Sperimentale, 1890.
85. Cohn, Deutsche med. Wochenschr., 1897.
86. Nazari, Rif. medica, 1897.
87. Conradi, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 28.
88. Kayser, ebd., 1907.
89. Lenhartz, Mitteil. a. d. Hamb. Krankenhaus, 1904.
90. Schottmüller, ebd., 1905.
91. Bertelsmann, Kongr. d. Deutsch. Ges. f. Chir., Berlin 1912.

92. Issaeff & Kolle. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18.
93. Conradi, Deutsche med. Wochenschr., **1903**.
94. Doerr, Wien. klin. Wochenschr., **1908**.
95. — Das Dysenterietoxin, Jena (Fischer) **1907**.
96. Raczynski, Wien. klin. Wochenschr., **1904**.
97. Flexner & Sweet, Journ. of experim. Med., **1906**.
98. Arloing & Courmont, Thèse Montpellier, **1891**.
99. Charrin & Ruffer, Compt. rend. soc. biol., **1888**.
100. Courmont, ibid., **1889**.
101. Roger, ibid., **1889**.
102. Kruse, Zieglers Beitr. z. path. Anat., Bd. 12.
103. Bouchard, X. internat. med. Kongreß, Berlin.
104. Vandevelde, Cellule, **1894**.
105. Danysz, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1900**.
106. Lubowski, Deutsche med. Wochenschr., **1891**.
107. Schimmelbusch, Volkmanns Samml. klin. Vortr., Nr. 62, Leipzig **1893**.
108. Kossel, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16.
109. Rosinski, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 22.
110. Bail, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27.
111. — ebd., Bd. 33.
112. Bail & Petersson, ebd., Bd. 33.
113. — ebd., Bd. 34.
114. — ebd., Bd. 35.
115. Bail, ebd., Bd. 36.
116. — ebd., Bd. 37.
117. — Arch. f. Hyg., Bd. 52, **1905**. Hauptarbeit mit Auseinandersetzung und Begründung der Aggressintheorie.
118. — ebd., Bd. 53.
119. — Wien. klin. Wochenschr., **1905**.
120. — Folia Serologica, Bd. 7, Heft 1—3, **1911**. Zusammenfassung der Aggressintheorie in ihrer Bedeutung für das „Problem der bakteriellen Infektion".
121. A. Wassermann & Citron, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 28.
122. Doerr, Wien. klin. Wochenschr., **1906**.
123. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 41.
124. Sauerbeck, Lubarsch-Ostertags Ergebnisse d. allgem. Pathologie, **1906**.
125. — Folia Serologica, Bd. 2, **1909**.
126. Levaditi, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Jena (Gustav Fischer) **1908**.
127. Fränkel, Deutsche med. Wochenschr., **1897**.
128. Kühnau, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 25.
129. Dorst, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20.
130. Strick, Inaug.-Diss. Bern, **1898**.
131. Linser, Zeitschr. f. Chir., Bd. 51.
132. Petruschky, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 23.
133. Bomstein, Centralbl. f. Bakt., **1898**.
134. Croly, Arch. de pharmacodynamie, T. 3.
135. Brunner, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24.
136. Vagedes, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28.
137. Pfeiffer & Friedberger, Festschr. für Robert Koch, **1903**.
138. Wassermann & Strong, ebd., **1903**.
139. Bail, Fol. Ser., **1909**.
140. Pasteur, Compt. rend. de l'acad. des sciences, T. 97.
141. Knorr, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13.
142. Petruschky, ebd., Bd. 17.
143. Koch & Petruschky, ebd., Bd. 23.
144. A. Wassermann, ebd., **1901**.
145. Löffler, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 2.
146. A. Levy, Annal. de l'Inst. Pasteur, T. 29.
147. von Lingelsheim, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 10.
148. Kruse & Pansini, ebd., Bd. 11.
149. Brieger, Kitasato & Wassermann, ebd., Bd. 12.
150. Ehrlich, Bericht der Deutschen chem. Gesellsch., Jahrg. 42, Heft 1, **1910**.
151. Jensen, Zeitschr. f. Tiermedizin, **1905**.
152. A. Wassermann & Ostertag, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., **1904**.
153. Jaffé & Besserer, Deutsche med. Wochenschr., **1906**.
154. Ehrlich, Folia Serologica, Bd. 7, Heft 7, **1911**.

155. Gruber & Futaki, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, **1909**.
156. Preisz, ebd., Bd. 49, **1909**.
157. Horiuchi, Wien. klin. Wochenschr., **1907**.
158. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt., **1907**.
159. Nunokawa, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, **1910**.
160. Fischöder, ebd., Bd. 51, **1910**.
161. Danysz, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1900**.
162. Wassermann & Ostertag, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., **1904**.
163. E. Fränkel & Reiche, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 25.
164. Grawitz & Steffen, Berl. klin. Wochenschr., **1894**.
165. Roux & Metschnikoff, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1896**.
166. Emmerich & Löw, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31.
167. Petruschky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17.
168. Pasteur, Compt. rend. de l'Acad. d. sciences, T. 90.
169. — ebd., T. 92.
170. Toussaint, ibid., T. 91.
171. Pasteur, Chamberland & Roux, ibid., T. 92.
172. Koch, Gaffky & Löffler, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 2.
173. Wossnessensky, Compt. rend. de l'Acad. d. sciences, T. 98.
174. Chauveau, ibid.
175. C. Fränkel, Berl. klin. Wochenschr., **1890**.
176. Arloing, Compt. rend. de l'Acad. d. sc., T. 101.
177. Buchner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 11 u. 12.
178. Santori, Annal. de l'Inst. hyg. Roma, **1890**.
179. Chamberland & Roux, Compt. rend. de l'acad. d. sc., T. 96.
180. Behring & Kitasato, Deutsche med. Wochenschr., **1890**.
181. Roux & Martin, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1894**.
182. Ehrlich, Gesellsch. Charité-Aerzte, Berlin **1898**.
183. Krüger, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 22.
184. Smirnow, Berl. klin. Wochenschr., **1894**.
185. Zagari, Giorn. internat. di scienz. med., **1890**.
186. Pasteur & Thuillier, Compt. rend. de l'acad. d. sc., T. 97.
187. Knorr, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13.
188. Petruschky, ebd., Bd. 17.
189. Fischer, Münch. med. Wochenschr., **1890**.
190. Martin, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1898**.
191. Arloing & Cornevin, Compt. rend. de l'acad. d. sc., T. 103.
192. Blachstein, Berl. klin. Wochenschr., **1894**.
193. Hueppe, Centralbl. f. Bakt., **1888**.
194. Brieger & Cohn, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15.
195. Ehrlich & Wassermann, ebd., Bd. 18.
196. Kossel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19.
197. Davaine, Bull. de l'Acad. d. méd., T. 72.
198. Pasteur, Compt. rend. de l'Acad. d. sc., T. 97.
199. Sawtschenko, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9.
200. Himmel, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1901**.
201. Fermi & Salsana, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12.
202. Metschnikoff, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1891**.
203. Bordet, ebd., **1892**.
204. Trommsdorff, Arch. f. Hyg., Bd. 39.
205. Danysz, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1900**.
206. Shaw, Brit. med. Journ., **1903**.
207. Hamburger, Wien. klin. Wochenschr., **1903**.
208. Ainley-Walker, Centralbl. f. Bakter., **1902**.
209. R. Pfeiffer, Festschr. f. Rob. Koch, **1903**.
210. R. Pfeiffer & Friedberger, Berl. klin. Wochenschr., **1902**.
210[a]. Müller, Münch. med. Wochenschr., **1903**.
211. Koch & Petruschky, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 23.
212. Stuerz, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, 545.
213. Jürgens, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 3, **1906**.
214. Tsistowitsch, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1891**.
215. Beyer, Allgem. med Centralztg., **1898**.
216. Marx & Woithe, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28.
217. — — Arch. f. klin. Chir., Bd. 62.
218. — — Centralbl. f. Bakt., Bd. 28 u. 29.
219. Ascoli, Deutsche med. Wochenschr., **1901**.

220. Krompecher, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30.
221. Gauss, ebd., **1902**, Bd. 31.
222. Baumgarten, Patholog. Mykologie, Bd. 2.
223. Tangl, Centralbl. f. allgem. Path., Bd. 1.
224. Cornet, Wien. med. Wochenschr., 1888.
225. Schimmelbusch, Deutsche med. Wochenschr., **1894**.
226. Bombicci, ref. nach Baumgartens Jahresber., **1892**.
227. Prudden & Hodenpyl, New-York Med. Journal, **1891**.
228. Strauss & Gamaleia, Arch. méd. expér., **1891**.
229. Vissmann, Virch. Arch., Bd. 129.
230. Grancher, Ledoux, Lebard, Arch. méd. expér., **1892**.
231. Knüppel, Inaug.-Diss. München, **1890**.
232. Pasteur, Bull. de l'acad. de méd., 1878.
233. Leber, Fortschr. d. Med., 1888.
234. — Entzündung, Leipzig **1891**.
235. Pfeffer, Mitteil. aus d. bot. Inst., Tübingen 1888.
236. Pekelharing, Sem. méd., **1889**.
237. Metschnikoff, Inflammation comparée, Paris **1892**.
238. Gabritschewsky, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1890**.
239. H. Buchner, Berl. klin. Wochenschr., **1890**.
240. Römer, Virch. Arch., Bd. 128.
241. Gärtner & Römer, Wien. klin. Wochenschr., **1892**.
242. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr., **1891**.
243. Sippel, ebd., **1898**.
244. Lanz, Korr.-Blatt Schweizer Aerzte, **1897**.
245. Schrank, Langenbecks Arch., Bd. 66.
246. Herman, ref. nach Centralbl. f. Bakt., Bd. 10.
247. Poliakoff, Centralbl. f. Bakt., **1895**.
248. Bier, Arch. f. Chir., Bd. 48.
249. A. Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., **1901**.
250. Metschnikoff, L'immunité dans les maladies infect., Paris, Masson & Cie.
251. Buchner, Münch. med. Wochenschr., 1883.
252. Bier, Hyperämie als Heilmittel, Leipzig **1901**.
253. Shimodaira, Arb. a. d. Berner Institut, Heft 5.
254. Samuel, Virch. Arch., Bd. 127.
255. Roger, Compt. rend. de soc. biol., **1890**.
256. — Revue de méd., **1892**.
257. Filehne & Cobbet, Journ. of physiol., Vol. 17.
258. Cobbet & Melsome, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9.
259. Lubarsch, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 19.
260. Kruse, Handb. d. Mikroorganismen, herausgeg. von Flügge.
261. Wassermann & Citron, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 50.
262. v. Pirquet, Allergie, **1911**, Thieme.
263. Wassermann & Citron, Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
264. Löffler, Gedenkschrift für v. Leuthold, **1906**.
265. Lippmann, Med. Klinik, **1910**.
266. Bloch & Massini, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1909**.
267. Wassermann & Ledermann, Med. Klinik, **1911**.
268. Leber, Berl. ophthalm. Gesellsch., **1909**.
269. Brieger, Berl. klin. Wochenschr., 1888.
270. Nissen, Deutsche med. Wochenschr., **1891**.
271. Kitasato, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 10.
272. Immerwahr, Deutsche med. Wochenschr., **1891**.
273. Stern, Berl. klin. Wochenschr., **1891**.
274. A. Wassermann & Proskauer, Deutsche med. Wochenschr., **1891**.
275. Immerwahr, ebd., **1891**.
276. Brieger & A. Wassermann, Charité-Annalen, Bd. 17.
277. Uffenheimer, Münch. med. Wochenschr., **1906**, **1907**.
278. Nissen, Deutsche med. Wochenschr., **1892**.
279. Stern, Verhandlung. d. Kongr. f. inn. Med., **1893**.
280. Metschnikoff, Roux & Taurelli Salimbeni, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1896**.
281. Bouchard, Compt. rend. de l'acad. d. sc., 1888.
282. — Arch. de physiol., **1889**.
283. — Compt. rend. de l'Acad. d. sc.
284. — ebd., 1882.
285. Roger & Gaume, Rev. de méd., **1889**.

286. Mazaud, Thèse de Paris, 1898.
287. Nannotti & Baciocchi, Rif. medica, 1892.
288. Fisichella, ibid., 1893.
289. Bruschettini, ibid., 1892.
290. R. Kraus, Wien. klin. Wochenschr., 1908.
291. Neisser-Bruck-Schucht, Deutsche med. Wochenschr., 1906.
292. Bruck, Münch. med. Wochenschr., 1906.
293. Cohen, Bull. soc. d. sc. méd. et nat. de Bruxelles, 1906.
294. Leuchs, Berl. klin. Wochenschr., 1907.
295. Moreschi, Berl. klin. Wochenschr., 1907.
296. A. Knorr, Habilitationsschrift Marburg, 1895.
297. Metschnikoff, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1897.
298. Dönitz, Deutsche med. Wochenschr., 1897.
299. A. Wassermann & Takaki, Berl. klin. Wochenschr., 1898.
300. v. Liebermeister, Die Lehre vom Fieber, Leipzig 1875.
301. — Volkmanns Vorträge, Nr. 18 u. 19.
302. — ebd., Nr. 31.
303. Naunyn, Arch. f. exper. Path., Bd. 18.
304. Curschmann, Kongr. f. inn. Med., 1882.
305. Unverricht, Volkmanns klin. Vorträge, Nr. 159.
306. Krehl, Arch. f. klin. Med., Bd. 41.
307. Rubner, Berl. klin. Wochenschr., 1891.
308. Ders., Zeitschr. f. Biol., Bd. 30.
309. Nebelthau, ebd., Bd. 31.
310. Krehl & Matthes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.
311. Löwit, Die Lehre vom Fieber, Jena 1897.
312. Krehl, Pathologische Physiologie, Jena 1908.
313. Senator, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1910, 1911.
314. Grafe, Ibid., 1911.
315. F. Kraus, in: v. Noordens Handbuch, Therapie in der Gegenwart, 1907.
315[a]. Matthes, Deutsche Klinik, I. Ergänzungsband, 1909.
316. Römer, Berl. klin. Wochenschr., 1891.
317. Buchner, Münch. med. Wochenschr., 1891.
318. Friedrich, Berl. klin. Wochenschr., 1895.
319. Kolle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19.
320. Coley, ref. ebenda, Bd. 16.
321. Charrin & Ruffer, Compt. rend. soc. biol., 1889.
322. Ughetti, Das Fieber. Jena 1895.
323. Roger, Les maladies infectieuses, Paris 1902.
324. Krehl, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 35.
325. Buchner, Berl. klin. Wochenschr., 1890.
326. Centanni, Deutsche med. Wochenschr., 1894.
327. Matthes, Centralbl. f. inn. Med., 1895.
328. Gabbi, La clinica ital., 1904.
329. Cicala, Ebenda, 1904.
330. Voges, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17.
331. Ughetti, Centralbl. f. allgem. Path., Bd. 9.
332. Pipping, Stud. över pneumok., Helsingfors 1886.
333. G. & F. Klemperer, Berl. klin. Wochenschr., 1891.
334. de Simone, Il Morgagni, 1885.
335. Schäffer & Steinschneider, Dermatolog. Kongr., 1894.
336. Müller, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20.
337. Sulima, Centralbl. f. Bakteriol., Orig., Bd. 43, 1908.
338. R. Koch, Aetiologie der Tuberkulose, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 2.
339. Walther, Wratsch 1890.
340. Rovighi, Prager med. Wochenschr., 1892.
341. Filehne, Proced. of the physiol. soc., 1894.
342. Löwy & Richter, Deutsche med. Wochenschr., 1895.
343. Issaeff, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16.
344. A. Wassermann, ebd., 1901.
345. Pasteur, Compt. rend. de l'Acad. d. sc., 1880.
346. Wagner, Centralbl. f. Bakt., 1891.
347. Cheinisse, Compt. rend. de l'Acad. d. sc., Bd. 122.
348. Kast, Kongr. f. inn. Med., 1896.
349. Keysser, Erkältung, Berlin 1910.
350. Beitzke, Berl. klin. Wochenschr. 1907.

351. Petruschky, Deutsche med. Wochenschr., 1893.
352. A. Wassermann, ebd., 1894.
353. Rob. Koch, Reiseberichte, Berlin, Julius Springer. 1898.
354. Golgi, Fortschr. d. Med., 1889.
355. Gabritschewsky, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1896.
356. Neufeld & Händel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, 1910.
357. R. Pfeiffer & Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 21.
358. Friedberger, Münch. med. Wochenschr., 1910.
359. Wassermann & Keysser, Fol. Serol., Bd. 7, Heft 3, 1911.
360. — — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 1911.
361. — — Fol. Serol., Bd. 7, Heft 6, 1911.
362. Keysser, V. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie, Dresden 1911.
363. R. Pfeiffer & Marx, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 1898.
364. A. Wassermann, Berl. klin. Wochenschr., 1898.
365. Barankeieff, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6.
366. Schmiedeberg, Lehrb. d. Arzneimittellehre.
367. A. Baginsky, Antipyrese im Kindesalter, Berlin 1901.
368. A. Schütze, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1901.
369. H. Kossel, ebd., Bd. 17.
370. Heubner, Deutsche med. Wochenschr., 1895.
371. A. Baginsky, Diphtherie in Nothnagels spez. Path. und Therapie, Wien 1898.
372. Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr., 1898.
373. M. Neisser & Wechsberg, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1901.
374. Bulloch, Centralbl. f. Bakt., 1900.
375. Krauss & Clairmont, Wien. klin. Wochenschr., 1901.
376. Römer, Virch. Arch., Bd. 128.
377. Kanthak, Brit. med. Journ., 1892.
378. E. Schlesinger, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35.
379. Tschistowitsch, Soc. de méd. russe, 2. September 1893.
380. von Limbeck, Grundriß d. klin. Path. des Blutes, 1892.
381. Rieder, Beitr. zur Kenntnis der Leukocyt., Leipzig 1892.
382. Stiénon, Leucocytose dans les maladies infectieuses, 1896.
383. Türk, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionen, Leipzig 1908.
384. Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Leipzig 1908.
385. Zappert, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23.
386. Everard & Demoore, Soc. sc. méd. et nat., Bruxelles 1892.
387. Massart & Bordet, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1891.
388. Neufeld, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, 1907.
389. Centanni, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1908.
390. Bouchard, Revue méd., 1890.
391. Vaillard & Vincent, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1891.
392. Besson, ebd., 1895.
393. Rosenow, Journ. of infect. Med., 1907.
394. Tchistowitsch & Jourewitsch, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1908.
395. Zade, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, 1909.
395. v. Limbeck, Zeitschr. f. Heilk., 1889.
396. Löwit, Centralbl. f. klin. Med., 1892.
397. Goldscheider & Jacob, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 25.
398. Schulz, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 52.
399. Nägeli, Korrespondenzblatt f. Schweizer Aerzte, 1905.
400. Brieganski, Arch. f. klin. Med., Bd. 53.
402. Lühr, Berl. klin. Wochenschr., 1893.
403. Kikodse, ref. Centralbl. f. path. Anat. u. Pathol., 1893.
404. Sadler, Fortschr. d. Med., 1893.
405. v. Jaksch, Centralbl. f. klin. Med., 1892.
406. Botkin, Deutsche med. Wochenschr., 1892.
407. Engel, Verhandl. d. Ver. f. innere Med., Berlin 1896/7.
408. M. Neisser & Guerrini, Arb. a. d. Instit. f. experim. Therapie, Frankfurt 1908.
409, Gabritschewsky, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1894.
410. Schlesinger, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 19.
411. Besredka, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1898.
413. Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Leipzig 1908.
414. Hayem, Soc. des hôpitaux, 1896.
415. Kühn, Münch. med. Wochenschr., 1902.
416. Kast & Hütig, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1904.

417. Kühn & Stuckstorff, Deutsches Arch. f. klin. Med., **1901**.
418. Courmont & Barbaroux, Journ. de phys. et pathol. gén., **1900**
419. Courmont, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med., **1901**.
420. Brown, Journ. of experim. med., **1898**.
421. Opie, Trans. Ass. amer. Phys., **1903**, **1904**.
422. Stäubli, Münch. med. Wochenschr., **1905**.
423. Curschmann, ebd., **1901**.
424. Sonnenburg, Grawitz & Franz, Deutsche med. Wochenschr., **1911**.
425. Kaminer, ebd., **1902**.
426. Nonne, Syphilis und Zentralnervensystem, Berlin **1909**.
427. Brugsch-Schittenhelm, Klin. Untersuchungsmethoden, Berlin **1908**.
428. Fischel & Adler, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 14.
429. Lubenau, Centralbl. f. Bakt., **1901**.
430. Kraus, Wiener klin. Wochenschr., **1902**.
431. Hueppe, Berl. klin. Wochenschr., **1886**.
432. Jawein, Virch. Arch., **1900**.
433. Klausner, Deutsche med. Wochenschr., **1909**.
434. Nonne, ebd., **1909**.
435. Peritz, Zeitschr. f. experim. Path. u. Therapie, **1909**.
436. Calmette, Massol, Breton, Compt. rend. soc. biol., Bd. 65.
437. Much, Immunität, Würzburg, Verlag Kabitzsch, **1911**.
438. Ribbert, Staphylokokkenerkrankungen, Bonn **1891**.
439. Litten, Virch. Arch., Bd. 70.
440. Welch, Med. News, **1888**.
441. Werhowsky, Zieglers Beitr. z. pathol. Anatomie, Bd. 18.
442. Naunyn, Arch. f. experim. Pathol., Bd. 18.
443. Krawkow, Arch. de méd. expér., **1896**.
444. Nowak, Virch. Arch., Bd. 152.
445. Gouget, Arch. de méd., expér., **1897**.
446. Schepilewsky, Centralbl. f. Bakt., **1899**.
447. Charrin & Gley, Annal. de physiol., **1891**.
448. Guinard & Artaud, Toxines microb., Paris **1895**.
449. Pässler & Romberg, Verhandl. d. 14. Kongr. f. innere Med.
450. Rolly, Arch f. exper. Pathol., Bd. 72.
451. Iwanowa, Deutsche med. Wochenschr., **1908**.
452. F. Meyer, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 60, **1909**.
453. Weil, Journ. of infect. diseases, **1909**.

V.

Misch- und Sekundärinfektion.

Von

A. v. Wassermann und **Fr. Keysser**
in Berlin.

Das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer Mikroorganismenarten und einerseits ihre gegenseitige Beeinflussung, andererseits ihre gemeinschaftlichen Wirkungen auf den Organismus haben seit langem die Aufmerksamkeit der bakteriologischen Forscher auf sich gezogen.

Wie schon beim Kapitel „Wesen der Infektion" erwähnt, wurde früher das Zusammenwirken zweier oder mehrerer Bakterienspecies sogar für unumgänglich nötig gehalten, um gewisse Infektionen zustande kommen zu lassen, und man bezeichnete dieses Verhältnis mit dem Ausdrucke der „Symbiose". Nach dieser Ansicht konnten gewisse Mikroorganismen allein die betreffende Infektionskrankheit nicht auslösen, sie bedurften hierzu noch der Mitwirkung anderer Bakterien, mit denen sie zusammenlebten. Am klarsten trat dieser Gedanke in Nägelis „diblastischer Theorie" zutage. Noch bei Gelegenheit der Choleraepidemie 1892 hielt Buchner[1] die Mitwirkung anderer aus dem Boden stammender Mikroorganismen außer den Choleravibrionen zur Erklärung, wohl nicht des einzelnen Choleraanfalles, aber gewisser epidemiologischer Tatsachen bei der Cholera für nötig. Demgegenüber wurde von R. Koch und seiner Schule stets daran festgehalten, daß jeder spezifische Mikroorganismus für sich allein, ohne jede Mitwirkung eines zweiten, seine Infektionskrankheit auslösen kann. Speziell für Cholera hat R. Pfeiffer[2] dargetan, daß eine Symbiose, oder die Annahme der „diblastischen" Theorie für die Wirkung des Choleravibrio durchaus keine wissenschaftlich Stütze hat.

In der Tat hat man sich mit dem tieferen Eindringen in das Wesen der Infektionskrankheiten und die ätiologische Rolle, welche den Infektionserregern dabei zukommt, immer mehr davon überzeugt, daß es nicht einen einzigen uns bis jetzt bekannten Infektionserreger gibt, von dem wir mit Sicherheit nachweisen könnten, daß er allein nicht befähigt wäre, spontan die betreffende Infektion hervorzurufen, sondern der auf die Mithilfe einer zweiten Species angewiesen wäre.

Selbst nicht der Tetanusbacillus, von dessen Sporen Vaillard & Rouget[3] nachgewiesen haben, daß sie in ganz reinem, durch Waschung von allem Gifte befreitem Zustande im Organismus nicht aus-

keimen und keinen Tetanus hervorrufen, bedarf der unbedingten Mitwirkung anderer Mikroorganismen, um die Infektion zu vollbringen. Vielmehr bedarf dieser Mikroorganismus wohl gewisser Hilfsmomente zur Auslösung der spontanen Infektion, die in seiner biologischen Eigenart, nur bei Sauerstoffabschluß zu wachsen, begründet sind. Dieses Hilfsmoment können gewisse andere zugleich mit den Tetanussporen in das Gewebe eingedrungene Keime sein, welche durch ihr Wachstum die für den Tetanusbacillus günstigen Veränderungen im Gewebe schaffen (s. Kap. Tetanus), aber es müssen dies nicht Mikroorganismen sein; das gleiche Hilfsmoment ist eine aseptisch subkutan erzeugte Fraktur (Vaillard & Rouget l. c.), oder ein aseptisch erzeugtes Hämatom (Strick[4]). Das Wesentliche, worauf es ankommt, ist, daß die Tetanussporen an ihrer Eingangspforte etwas nekrotisierendes Gewebe vorfinden; ob dies durch andere begleitende Bakterien oder aseptisch auf irgendeine andere Weise zustande kommt, ist gleichgültig.

Wenn nun auch, wie gesagt, die Mitwirkung einer zweiten Mikroorganismenart zu keiner Infektion mit einem pathogenen Keim nötig ist, so unterliegt es doch keinem Zweifel, daß Bakterienassoziationen im infizierten Organismus ungemein häufig vorkommen, ja in den mit der Luft kommunizierenden Körperorganen kommt es überhaupt nicht vor, daß wir den spezifischen Infektionserreger allein, in Reinkultur, jemals antreffen. Immer finden wir diese bei Kulturversuchen aus dem kranken Menschen dann mit anderen „Begleitbakterien" auf unseren Platten vermischt, und es ist oft eine recht schwierige bakteriologische Aufgabe, zu entscheiden, welche Mikroorganismenart als die primäre eigentliche Ursache der Erkrankung und welche als „Begleitbakterien" aufzufassen sind.

Weit häufiger treffen wir nur eine einzige Mikroorganismenart, und zwar den spezifischen Infektionserreger, also eine „Reinkultur" im infizierten Organismus in den inneren mit der Luft nicht kommunizierenden Organen und dem Blutgefäßsystem, an Orten, die von den aus der Luft und Umgebung stammenden Begleitbakterien geschützt sind. Es ist dies ohne weiteres klar, da ja in diese Organe nur wirklich infektiöse Keime gelangen können, nie aber Saprophyten, die aus der Umgebung, der Luft usw. stammen. Der Nachweis von Keimen an diesen Orten intra vitam, in der Milz, im Blut, in der Spinalflüssigkeit usf. beweist also unter allen Umständen, daß es sich dabei um infektiöse Mikroorganismen, welche in dem betreffenden Falle eine Rolle spielen, handelt (cf. Kap. Wesen der Infektion).

Indessen sind die Begleitbakterien, die wir im Organismus treffen, wie wir im weiteren Verlaufe sehen werden, durchaus nicht stets saprophytischer Natur, sondern sehr häufig gesellt sich zu der infektiösen Species, welche die „primäre" Krankheitsursache darstellt, „sekundär" eine zweite infektiöse Art, zumeist Streptokokken, und gerade diese Assoziationen mehrerer infektiöser Mikroorganismen sind es, welche uns in diesem Kapitel besonders beschäftigen werden. Diese zweite, sekundäre infektiöse Species kann dann ebensogut wie die erste sich im Organismus verbreiten (s. Kap. Wesen der Infektion), so daß wir sie im Blute und inneren Organen vorfinden, ja nicht allzu selten tritt der Fall ein, daß der primäre Infektionsstoff mehr lokalisiert bleibt und die sekundären infektiösen Mikroorganismen sich auf der Blut- und Lymphbahn verbreiten (s. unten).

Infolgedessen ist bei Infektionskrankheiten, deren spezifische Erreger wir noch nicht kennen, z. B. Scharlach, Masern, Gelenkrheumatismus, selbst mit dem Nachweise von infektiösen Bakterien, z. B. Streptokokken, von denen wir wissen, daß sie zu den häufigsten „sekundären" infektiösen Keimen gehören, innerhalb der Blutbahn der Kranken noch durchaus nicht gesagt, daß wir in den dort gefundenen Bakterien die primäre spezifische Krankheitsursache in Händen haben.

Die gegenseitige Einwirkung mehrerer Mikroorganismenspecies wurde zwecks Erklärung der bei der Mischinfektion im Organismus beobachteten Symptome vielfach experimentell studiert. Zunächst beschäftigte sich eine große Reihe von Autoren mit den Einflüssen, welche Mikroorganismen außerhalb des Organismus auf künstlichen Nährböden aufeinander ausüben. Ueber diesen sogenannten „Antagonismus" cf. Gotschlich (dieses Handbuch). Uns interessieren hier diese Einwirkungen vor allem, soweit sie sich im lebenden Organismus abspielen, oder soweit hierdurch biologische Veränderungen an den Mikroorganismen in bezug auf Virulenz zustande kommen, welche für den Infektionsverlauf von Wichtigkeit sind.

Es können nun mehrere Mikroorganismenspecies gleichzeitig durch dieselbe Eingangspforte in den Organismus eindringen; dies bezeichnen wir als Mischinfektion, ein Ausdruck, der zuerst von Brieger & Ehrlich[5] gebraucht wurde; oder es können mehrere Species zeitlich getrennt, hintereinander eindringen; dies nennen wir sekundäre Infektion.

Das Zustandekommen der Mischinfektion ist so zu erklären, daß in dem infizierenden Materiale von vorneherein mehrere infektiöse Species vorhanden waren, wie dies regelmäßig z. B. bei dem unter natürlichen Verhältnissen vorkommenden Tetanusinfektionsstoff der Fall ist, oder daß an der Eingangspforte bereits seit langem pathogene Keime auf der Oberfläche wucherten (Kapitel II), welche nun bei Gelegenheit und unter dem Einflusse des Eindringens einer anderen infektiösen Species gleichzeitig mit in das Gewebe eindringen. Derart ist das Verhalten der mischinfizierenden Streptokokken bei Diphtherie, welche als ständige Bewohner der Rachenhöhle und der Follikel der Tonsillen bei Infektion mit Diphtheriebacillen fast stets mit in das Gewebe eindringen, ein so regelmäßiges Vorkommen, daß Baumgarten[6] bezweifelt, ob es überhaupt Fälle von Diphtherieinfektion ohne gleichzeitiges Eindringen von Streptokokken gibt.

Ebenso finden wir dies sehr häufig bei den gewöhnlichen übrigen pathogenen Bewohnern der mit der Luft kommunizierenden Körperhöhlen und der Körperoberfläche, deren hauptsächlichste Vertreter die Pneumokokken, Staphylokokken, verschiedene zur Klasse des Friedländerschen Bacillus gehörende Kapselbacillen, ferner diphtherieähnliche, zur Klasse der Xerosebacillen gehörige Stäbchen und Bacterium coli sind. Alle diese Keime dringen sehr oft anläßlich einer anderen Infektion, so die Pneumokokken zugleich mit den Influenzabacillen in das Lungengewebe, Bact. coli bei Infektionsprozessen des Darmes mit in das Gewebe hinein.

Für das so häufige Zustandekommen von Sekundärinfektionen kommt vor allem in Betracht, daß durch die lokalen Wirkungen der primären Infektion neue Eintrittspforten für solche Infektionserreger geschaffen wurden, gegenüber denen das unverletzte

Schleimhaut- und Hautgewebe ein Hindernis für das Eindringen war. — So erklärt es sich leicht, daß bei allen Infektionen, welche mit ulzerativen und das Integument zerstörenden Prozessen der Gewebe einhergehen, wie Tuberkulose (R. Koch[7]), Typhus (Vincent[8] und A. Wassermann[9]), Variola, Diphtherie, Dysenterie (Kruse & Pasquale[10]), Cholera (Lesage & Macaigne[11]) sehr häufig Sekundärinfektionen zustande kommen, indem an den durch die erste Infektion der schützenden Epitheldecke beraubten Stellen nunmehr sekundär andere Infektionserreger eindringen.

Neben diesem Moment aber kommt noch als zweiter wichtiger Faktor hinzu, daß die primäre Infektion einen großen Teil der dem Organismus von Natur aus innewohnenden natürlichen Abwehrkräfte (s. Bd. III) aufgebraucht hat, so daß nunmehr der zweiten gegenüber die normalen bakteriziden Kräfte des Körpers ungemein herabgesetzt sind. Zuerst ging dies klar aus der Beobachtung von Brieger und Ehrlich (l. c.) hervor, welche nach Injektion einer durch maligne Oedembacillen verunreinigten Moschuslösung bei einem Typhuskranken die Entwicklung von malignem Oedem beobachteten, während der gesunde Mensch sich gegenüber malignem Oedem sehr resistent verhält. Hier war also das erste sichere wider den Willen der Autoren gewonnene experimentelle Beispiel gegeben, daß eine primäre Infektion, der Typhus, die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegenüber einer zweiten, dem malignen Oedem, verringert. Seitdem wurden ähnliche Beobachtungen sowohl experimentell (s. unten), wie klinisch ungemein oft gemacht, und wir dürfen die „sekundären" Pneumonien im Verlaufe von Typhus, Masern, Scharlach usw. wohl zum größten Teile hierauf beziehen. So zieht Roger[12] aus seinen Beobachtungen über sekundäre Pneumokokkenaffektionen im Verlaufe von Erysipel ebenfalls den Schluß, „daß das primäre Erysipel dem Pneumococcus, dem gewöhnlichen Bewohner der menschlichen Mundhöhle, ermöglicht, den Organismus anzugreifen".

Die Beurteilung, ob es sich bei dem Nachweis von mehreren Mikroorganismenarten in mit der Luft kommunizierenden Se- und Exkreten um eine echte Mischinfektion handelt, kann unter Umständen sehr schwer sein.

Während, wie schon oben erwähnt, der Befund mehrerer Bakterienarten im Blut oder in sonstigen mit der Luft nicht kommunizierenden Teilen des Organismus stets beweist, daß jede dieser gefundenen Mikroorganismenarten als an den vorliegenden Krankheitsbildern beteiligt aufzufassen ist, gilt dies für den ersten Fall nicht. Denn wir wissen (s. oben Kapitel Wesen der Infektion), daß im Sekrete der mit Luft kommunizierenden Körperhöhlen stets massenhaft pathogene Mikroorganismen vegetieren, besonders die bei Misch- und Sekundärinfektion häufig anzutreffenden.

Es können also der zweite oder die anderen bakteriologisch neben dem primären Infektionserreger nachgewiesenen Mikroorganismen nur saprophytisch im Sekret oder einem anderen aus der Ernährung ausgeschalteten Nährboden vorhanden sein. Menge[13] unterscheidet demgemäß diesen Fall als Sekretsymbiose von den Fällen, in welchen zwei oder mehrere Infektionserreger tatsächlich in das Gewebe eingedrungen sind, der sog. Infektions- oder Gewebssymbiose. Es kann sich auch Gewebssymbiose mit Sekretsymbiose kombinieren. Der gleichen Ansicht, daß insbesondere für Tuberkulose der bakterio-

logische Nachweis anderer Bakterienarten als der Tuberkelbacillen im Sputum des Kranken nicht genüge, um mit Sicherheit zu behaupten, daß es sich um eine echte Misch- oder Sekundärinfektion bei dem betreffenden Falle handle, d. h. daß also die betreffenden Mikroorganismen wirklich aus dem kranken tuberkulösen Gewebe stammen und nicht etwa einfach im Sekrete wuchernd den Tuberkelbacillen mechanisch beigemengt wurden, begegnen wir in den Arbeiten von Schabad[14], Schröder & Mennes[15], Lannelongue & Achard[16] und in der sehr ausführlichen ersten Publikation von Sata[17].

Schröder & Mennes legen einen besonderen Wert darauf, ob die neben den Tuberkelbacillen im Sputum gefundenen Mikroorganismen für Tiere virulent sind oder nicht. In letzterem Falle nehmen sie an, daß es sich um keine echte Gewebsmischinfektion, sondern um saprophytische Beimengungen handle. Mit Recht weist dagegen Baumgarten (Bemerkung zum Refer. Jahr.-Ber. 1898) darauf hin, daß von einer Virulenzprüfung für pyogene Mikroorganismen an Tieren kein Rückschluß auf das Verhalten im Menschen zu machen sei (cf. Kap. Wesen der Infektion).

Demgegenüber stehen andere Autoren, insbesondere die Schüler Kochs, Cornet[18], Petruschky[19], [20], C. Spengler[21], [22], ferner Brieger[23] und Brieger & Neufeld[24], sowie R. Pfeiffer[25] und Sata[26] auf dem Standpunkte, daß man mittels bakteriologischer Untersuchung des sorgfältigst nach der Koch-Kitasatoschen[27] Methode (cf. Kap. Untersuchungsmethoden) gewaschenen Sputums einen Rückschluß auf etwaige in dem Lungengewebe vorhandene Misch- oder Sekundärinfektion machen könne. Spengler (l. c.) drückt sich hierüber in der Art aus, „daß mit ganz wenigen Ausnahmen der bakteriologische Sputumbefund sich als getreues Spiegelbild der Lungeninfektion darstellt“. Wir müssen uns auf Grund eigener Untersuchungen und Erfahrungen dem anschließen. In allen Fällen, in welchen wir intra vitam in der Mitte des sorgfältig gewaschenen Sputums außer den Tuberkelbacillen zahlreiche Bakterien einer oder mehrerer anderer Species fanden, konnten wir bei letalen Fällen diese später auch in Schnitten im Lungengewebe nachweisen.

Spengler (l. c., No. 23) legt bei der Untersuchungstechnik besonderen Wert darauf, daß nur ein Teil aus der Mitte des Sputumballens, der Sputumkern zur Untersuchung kommt. Dieser wird gewaschen, und falls man in diesem gewaschenen Sputumkerne neben den Tuberkelbacillen noch in großen Mengen Bakterien einer anderen Species findet, welche sich durch Waschen nicht von den Tuberkelbacillen trennen lassen, so ist die Diagnose auf Gewebs-Mischinfektion gesichert.

Das Kriterium dieser liegt also nach Spengler in der Untrennbarkeit der Tuberkelbacillen und der Sekundärbakterien im Sputumkerne. Die von den TB. durch Waschen trennbaren Bakterien, die also aus dem Bronchialsekret z. B. stammen können, und in dem den Lungensputumkern umhüllenden Bronchialsekret sitzen, nennt Spengler Begleitbakterien. Die durch sie ausgelöste Infektion, z. B. die chronische Bronchitis der Phthisiker, bezeichnet Spengler zum Unterschiede von der echten Misch- und Sekundärinfektion in der Lunge und anderen Organen als Begleitinfektion.

Während früher zur Beurteilung des Vorliegens einer echten Mischinfektion in der Lunge nur diese eine soeben beschriebene Methode diente, wir aber in dieser Hinsicht für andere Organe bzw. Sekrete überhaupt keine sicheren Untersuchungskriterien besaßen, haben die Forschungen der letzten Jahre neue Wege in dieser Hinsicht uns an die Hand gegeben. Diese neuen Untersuchungsmethoden beruhen darauf, daß jeder Mikroorganismus, welcher in einem Falle wirklich ins Gewebe eingedrungen ist und eine krankmachende Wirkung ausübt, eine spezifische biologische Reaktion auslöst, die sich darin äußert, daß in den quantitativen Verhältnissen der normalerweise im Serum vorhandenen spezifischen Stoffe, der Agglutinine, Ambozeptoren, Opsonine (s. d. Kap.) eine Aenderung eintritt, derart, daß beispielsweise bei einer echten Streptokokken-Mischinfektion nur die auf Streptokokken, bei einer echten Staphylokokken-Mischinfektion nur die auf Staphylokokken eingestellten Substanzen des normalen Serums in ihren quantitativen Verhältnissen geändert werden. Sind diese Bakterienarten einfach als Saprophyten im Sekret vorhanden, d. h. sind sie nicht in das Gewebe eingedrungen und demgemäß in dem vorliegenden Fall nicht als echte krankmachende mischinfizierende Bakterien zu bezeichnen, dann lösen sie keine biologische Reaktion aus, und das Verhalten des Serums ist gegenüber der Norm nicht gestört.

Mit anderen Worten, wir haben in der Serodiagnostik heute ein Mittel, um eine Mischinfektion exakt in ihrer krankmachenden Wirkung auf den Organismus nachzuweisen. In dieser Hinsicht kann man sich mit großem Vorteil der diagnostischen Bestimmung des opsonischen Index bedienen, besonders in Fällen, wenn man die mischinfizierende Rolle von Bacterium coli, Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken feststellen will. Es empfiehlt sich dabei, zur Bestimmung des opsonischen Index die betreffenden autogenen Bacillen, d. h. die aus dem betreffenden Fall herausgezüchteten (Wright[28], Wirths[29]) zu verwenden. Für andere Bakterien, wie z. B. für die in neuester Zeit öfters beobachteten (s. unten) Mischinfektionen von Typhus- und Paratyphus-B-Bacillen empfiehlt es sich mehr, die Agglutination heranzuziehen oder besser noch den Castellanischen Versuch der getrennten Agglutininabsättigung anzustellen, um auch Gruppenreaktionen ausschließen zu können.

In anderen Fällen will man unter Umständen bessere Resultate mit der Komplementbindungsreaktion erhalten haben, indem man als Antigen das Extrakt aus den in Frage kommenden mischinfizierenden Bacillen verwandte und prüfte, ob sich gegenüber diesen Extrakten eine Vermehrung der Ambozeptoren im Blute des Kranken feststellen ließ.

Ist auf eine dieser Weisen eine Misch- oder Sekundärinfektion nachgewiesen, und ist in dem betreffenden Falle eine spezifische experimentelle Therapie indiziert (z. B. opsonische Vaccinationsbehandlung), so muß natürlich mit einem Mischvaccin gegen jede in dem betreffenden Fall als pathogen sich erwiesene Bakterienart therapeutisch vorgegangen werden.

Was nun das Wesen und den Einfluß der Mischinfektion auf den Organismus angeht, so haben eine Reihe von

Autoren die Einwirkung, welche die gleichzeitige Anwesenheit einer Bakterienart, resp. deren Produkte auf eine andere im Organismus befindliche ausübt, experimentell untersucht und sind dabei für eine Reihe von Bakterienassoziationen zu dem Resultate gekommen, daß sie für den Organismus günstig sind, indem die eine auf die andere durch Antagonismus entwicklungshemmend wirkt. Für andere Bakterienassoziationen wurde indes eine gegenseitige Virulenzsteigerung und damit ein schwererer Verlauf der betreffenden Infektion festgestellt.

Zu der ersten Kategorie, den für den Organismus antagonistischen günstigen Mischinfektionen, gehört nach der Mitteilung von Emmerich[30] und Emmerich & di Mattei[31] die Mischinfektion von Milzbrand mit Erysipelstreptokokken. Die Autoren infizierten Kaninchen zuerst mit Erysipelstreptokokken, sodann mit Milzbrand, die Tiere blieben am Leben. Emmerich & Mattei glauben, daß die Erysipelstreptokokken nicht nur allein auf den Milzbrand entwicklungshemmend im Organismus wirken, sondern sie sehen die Erysipelstreptokokken als immunisierendes Mittel für alle Infektionen an. Die Resistenz dauert so lange wie die Erysipelstreptokokken im Blute kreisen, nach di Mattei 3—10 Tage. Emmerich konnte sogar milzbrandkranke Kaninchen durch intravenöse, aber nicht subkutane Injektion von Erysipelstreptokokken noch heilen.

Zagari[32] dagegen konnte durch vorherige Injektion der Erysipelstreptokokken nur eine Verzögerung des Todes der mit Milzbrand infizierten Kaninchen feststellen, einen heilenden Einfluß der Erysipelstreptokokken auf den Milzbrand, wie Emmerich, überhaupt nicht.

Pawlowsky[33] konnte einen schützenden Einfluß von Erysipelstreptokokken, und ferner von Friedländerschen Kapselbacillen, Prodigiosus und Staphylococcus auf Milzbrand feststellen, indessen nur, wenn die Milzbrandinfektion der Kaninchen subkutan erfolgte und er gleichzeitig oder kurz nachher eine der obigen Bakterienspecies an den Ort der Milzbrandinjektion einverleibte. Am besten gelangen die Versuche bei Anwendung des Friedländerschen Bacillus. Bei Infektion der Kaninchen mit Milzbrand von der Blutbahn aus konnte ein schützender oder heilender Einfluß seitens der gleichzeitigen Einverleibung der anderen Bakterienarten nicht mit Sicherheit bemerkt werden. Von acht Kaninchen, die gleichzeitig mit Milzbrand und Friedländerschen Bacillen intravenös infiziert wurden, erlagen sechs der Milzbrandinfektion. Bouchard[34] konnte durch Injektion von lebenden Pyocyaneusbacillen um die subkutane Injektionsstelle nach Milzbrandinfektion bei Kaninchen die Infektion hemmen. Woodhead & Wood[35] erreichten das gleiche mittelst sterilisierter Kulturen von Pyocyaneus. Blagovestschensky[36] konstatierte einen stärkeren Einfluß der lebenden als der sterilisierten Pyocyaneuskultur ebenso wie Bouchard[37]. Die Pyocyaneuskulturen müssen nach Blagovestschensky gleichzeitig oder kurz nachher und an die gleiche Stelle wie die Milzbrandbacillen injiziert werden. Durch Vorbehandlung mit Pyocyaneus konnte kein Schutz gegenüber Anthrax erhalten werden.

Buchner[38] hatte noch bessere Resultate mit der Infektion sterilisierter Kulturen des Friedländerschen Kapselbacillus auf die Milzbrandinfektion von Kaninchen und Meerschweinchen. Während acht Kontrolltiere innerhalb 48 Stunden dem Milzbrand erlagen, konnte bei 21 Kaninchen, welchen entweder lokal in und um die Milzbrandinfektionsstelle oder auch an anderen Körperstellen sterilisierte Kulturen des Pneumobacillus injiziert wurden, eine Hemmung der Milzbrandinfektion beobachtet werden. In elf Fällen erfolgte Heilung, in den zehn anderen wurde der Tod an Milzbrand um 3—4 Tage verzögert. Aehnlich war das Ergebnis an vier Meerschweinchen. v. Dungern[39] konnte die Buchnerschen Resultate bestätigen und feststellen, daß sterilisierte Pneumobacillenkulturen schwächer hemmend wirken als lebende.

Kostjurin & Krainsky[40] wollen durch Fäulnisprodukte die Milzbrandinfektion günstig beeinflußt haben. Nach Hueppe & Wood[41] gelingt es mittelst subkutaner Injektion von Saprophyten Kaninchen gegen Milzbrand zu immunisieren, Gabritschewsky & Maljutin[42] wollen das gleiche bei Mäusen nach Vorbehandlung mit sterilisierten Cholerakulturen erreicht haben, Pavone[43] mittelst Typhus. Pane[44] will durch seine Experimente eine antagonistische gegenseitige Wirkung von Pneumokokken und Milzbrandbacillen ersehen haben, eine Ansicht, welche Mühlmann[45] nicht teilt.

Metschnikoff[46] glaubt, daß gewisse Darmbakterien einen hemmenden Einfluß auf die Cholerainfektion haben, während nach Nencki (Archiv biolog.

de l Inst. Impérial du Prince d'Oldenbourg, Petersburg) Hefen bei ausgewachsenen Kaninchen konstant bei Verfütterung mit Cholerakulturen Darmcholera hervorrufen, an der diese Tiere in erwachsenem Zustande sonst bei dieser Infektionsweise nie erkranken.

Sollès[47] sah bei drei subkutan mit Tuberkelbacillen infizierten Meerschweinchen einen günstigen allgemeinen und lokalen Einfluß seitens Erysipelstreptokokken auf die sich entwickelnde Tuberkulose. Hierher gehören auch die vielfachen Versuche, durch Verimpfung von lebenden oder abgetöteten Erysipelstreptokokken, zum Teil auch Mischkulturen von abgetöteten Erysipelstreptokokken und Prodigiosus (Coley) beim Menschen maligne Tumoren zum Schwinden zu bringen (Fehleisen[48] u. a., Spronck[49], Coley[50], Johnson[51], Friedrich[52], Czerny[53] u. a.).

Es wurden indessen bei diesem Verfahren von R. Koch & Petruschky[54], Korff[55], v. Sematzky[56] u. a. so wenig befriedigende Resultate erhalten, daß dasselbe, ebenso wie das seinerzeit von Emmerich & Scholl[57] zu dem gleichen Zwecke empfohlene Serum von Tieren, welche mit Erysipelstreptokokken infiziert waren, praktisch kaum mehr angewendet wird.

Der Erysipelstreptococcus hatte überhaupt eine Zeitlang im Hinblick auf angeblich klinisch beobachtete Heilwirkungen seitens eines Erysipels auf andere Infektionen, das Schicksal, gegen alle möglichen anderen infektiösen Affektionen beim Menschen in das Feld geführt zu werden, so gegen Lues, gegen Lupus u. a. Wir erwähnen diese Tatsachen der Vollständigkeit halber (Cazenave, Bazin, Hebra, Ricord).

Wir haben jahrelang unter vielen anderen zwei Lupuskranke auf der Krankenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten zu behandeln gehabt, welche an habituellem Erysipel litten und bei denen während dieser Zeit über zehn typische Erysipele über die lupöse Haut dahingingen. Wir haben auch nicht den geringsten therapeutischen Effekt hiervon in bezug auf die lupösen Affektionen gesehen.

Auch die Stoffwechselprodukte des Pyocyaneus wurden am Menschen zur Heilung andersartiger Infektionen angewendet. So von Rumpf[58] gegenüber Typhus abdominalis. Kraus & Buswell[59] sahen indessen keinerlei Erfolg hiervon.

Betrachten wir die vorstehenden Versuchsresultate über die günstige Beeinflussung einer Infektion durch eine andersartige, so fallen dieselben zumeist in die Epoche der bakteriologischen Forschung, in welcher die Kenntnisse über den Mechanismus des Unterganges von Infektionserregern im lebenden Organismus und die dabei in Funktion tretenden streng spezifischen Substanzen noch sehr wenig vorgeschritten waren (s. später). Auch die Erfahrungen über das Tierexperiment mit pathogenen Keimen waren nicht so große und verbreitete wie heute. Es ist uns heute durch die Arbeiten von Issaeff[60] bekannt, daß wir bei Tieren, welche gegenüber einer Infektion von Haus aus eine gewisse Resistenz besitzen, so daß wir, um diese Tiere tödlich zu infizieren, stets beträchtliche Mengen des Infektionsmaterials einbringen müssen, wie Meerschweinchen gegen Cholera und Typhus, Kaninchen gegenüber Milzbrand, diese Resistenz durch die der Infektion vorhergehende oder mit ihr gleichzeitige Injektion aller möglichen Substanzen sehr erhöhen können. So wirken bei Meerschweinchen die vorhergehende oder gleichzeitige Injektion von steriler Bouillon, Urin, normalem Serum usw. derart resistenzerhöhend, daß die Tiere ein vielfaches Multiplum der tödlichen Dose von Cholera oder Typhus vertragen. Ueber diese Resistenz Auf diese Weise erklärten sich die Schutzwirkungen, die seinerzeit Gamaleia[61], Klein[62] und Sobernheim[63] durch vorhergehende Injektion aller möglichen Arten von Bakterien gegenüber Cholera erzielt hatten.

In fast allen den vorstehenden Versuchen sind nun entweder Tierarten verwendet worden, welche für die betreffende Infektion

einen angeborenen Grad von Resistenz besitzen oder es wurde ein Infektionsmodus gewählt, der unzuverlässige Resultate gibt. Auch fehlen vielfach die Angaben über den Virulenzgrad der verwendeten Kulturen. Kontrollversuche, ob nicht die Injektion indifferenter Substanzen, wie normales Serum usw. den gleichen Einfluß hätten, wurden nicht angestellt. In der Tat sehen wir, daß Fodor[64] den Milzbrand von Kaninchen auch mittelst subkutaner Injektion von Sodalösung heilen konnte, ohne daß man deshalb wird behaupten wollen, Soda sei eine antagonistische Substanz gegenüber der Milzbrandinfektion. Dementsprechend sah Chor[65] keinerlei hemmenden Einfluß von Soda auf die Milzbrandinfektion bei Kaninchen, sobald er vollvirulente Milzbrandbacillen verwendete. Bei einem Teil der obigen Versuche, bei denen sehr empfängliche Tiere, wie in den Sollesschen Versuchen tuberkulöse Meerschweinchen durch Streptokokken günstig beeinflußt worden sein sollen, liegen offenbare Irrtümer vor, da diese Befunde nie wieder bestätigt wurden. Wir müssen also mit der Annahme einer antagonistischen hemmenden und für den Organismus nützlichen Wirkung einer Bakterienspecies auf eine andere infektiöse im tierischen Organismus sehr vorsichtig sein. Für den Menschen liegt bisher überhaupt nicht eine einzige exakte Beobachtung vor, die uns erlaubte, ein solches Faktum anzunehmen. So ist auch der günstige Einfluß, den die mischinfizierenden pyogenen Kokken bei dem Milzbrandkarbunkel des Menschen ausüben sollen (Frank), nicht sicher erwiesen. Auch die Angabe, daß gewisse Infektionen andere ausschließen, wie z. B. daß Tuberkulöse immun gegen Typhus seien, entspricht nicht den Tatsachen.

Im Verlaufe des tieferen Eindringens in das Wesen der künstlichen Immunität und des Schutzes gegenüber den Infektionserregern wurde dann auch dieses Arbeitsgebiet von den Autoren fast völlig verlassen. Erst in neuerer Zeit haben Emmerich & Löw[66, 67] wieder begonnen, allerdings in einer anderen Richtung, die Schutz- und Heilwirkungen experimentell zu untersuchen, welche gewisse Produkte einer Bakterienspecies, speziell des Bac. pyocyaneus, auf die Infektion mit einer anderen Species auszuüben vermögen. Emmerich & Löw nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß die Bakterien bei ihrem Wachstume Enzyme bilden, welche die Bakterien zuerst zu agglutinieren und alsdann abzutöten und aufzulösen vermögen. Diese Bakterienenzyme nennen sie Nukleasen. Die Nukleasen sind nach Emmerich & Löw die Ursache, daß das Wachstum in einer Kultur nach einer gewissen Zeit aufhört und ein Teil der Bakterien zum Absterben und zur Auflösung gelangt. Es gibt Nukleasen, welche nur ihre eigenen Bakterienspecies aufzulösen vermögen, sogenannte konforme Nukleasen, und andererseits gibt es Bakterienarten, welche Enzyme bilden, die nicht nur das Protoplasma der eigenen Art, welches sie erzeugte, sondern auch das fremder Bakterienspecies auflösen können, sogenannte heteroforme Nukleasen. Das am kräftigsten wirkende der letzteren Kategorie bildet der Bac. pyocyaneus, das von den Autoren als Pyocyanase bezeichnet wird. Auch der Diphtheriebacillus, Typhus, Schweinerotlaufbacillus etc. bilden derartige proteolytische Enzyme, die Diphtherase, Typhase, Erysipelase usf.

Diese Enzyme bilden die Bakterien nach Emmerich & Löw nicht nur in künstlichen Kulturen, sondern auch im Organismus, und die künstliche Immunität beruht nach diesen Forschern auf der Bil-

dung konformer Nukleasen im Körper. Ueber diesen Punkt wird ausführlicher in einem späteren Kapitel gesprochen werden. Hier interessieren uns hauptsächlich die heteroformen Nukleasen, also diejenigen enzymartigen Substanzen von Bakterien, welche nicht nur das eigene, sondern auch das fremde Bakterienprotoplasma auflösen.

Von diesen untersuchten Emmerich & Löw am genauesten die schon erwähnte Pyocyanase. Dieselbe wird in der Art hergestellt, daß mehrere Wochen alte flüssige Pyocyaneuskulturen durch Berkefeldsche Kieselgurfilter fitriert, im Vakuum bei 20—36° auf $^1/_{10}$ Volumen konzentriert und 10—12 Stunden dialysiert werden. Durch Alkohol wird sodann aus der dialysierten Flüssigkeit die Pyocyanase gefällt, welche leicht wasserlöslich ist.

Die Pyocyanase ist ein proteolytisches Enzym, welches außerhalb des Organismus Milzbrand-, Typhus- und Diphtheriebacillen, sowie auch Fibrin und Eiereiweiß aufzulösen vermag. Auch im Organismus behält nach Emmerich & Löw die Pyocyanase ihre bakterientötende und auflösende Kraft. Man kann nach Angabe der genannten Forscher milzbrandkranke Kaninchen mittels Injektion von Pyocyanase heilen, indem die Pyocyanase die Milzbrandbacillen im Organismus auflöst. Auch Diphtheriegift zerstörend wirkt nach Emmerich & Löw die Pyocyanase, so daß es ihnen gelang, diphtherievergiftete Meerschweinchen damit zu heilen.

Zur Immunisierung gesunder Tiere gegenüber einer nachfolgenden Milzbrand- oder Diphtherieinfektion genügt die Pyocyanase allein nicht, da sie zum größten Teile im Körper zerstört oder ausgeschieden wird. Dieselbe muß, um im Organismus längere Zeit bleiben und kreisen zu können, nach Emmerich & Löw mit einem Eiweißkörper des Tieres, mit dem Serum oder Organeiweiß, eine hochmolekulare Verbindung eingehen. Diese Verbindung nennen die genannten Autoren Nuklease-, resp. Pyocyanase-Immunproteïdin. Die Autoren konnten diese Verbindung außerhalb des Organismus herstellen, indem sie Pyocyanaselösung mit frischem Rinderblut, welchem 0,3 Proz. Natriumoxalat und 0,4 Proz. Aetzkali zugesetzt wurden, 6—8 Stunden bei 37° digerierten.

Später verwendeten Emmerich & Löw zur Immunproteidinbereitung statt des Blutes frische Milz, welche in sterilisierter Fleischhackmaschine fein zerteilt zu 3—5 g auf je 100 ccm filtrierter, im Vakuum auf $^1/_{10}$ Vol. konzentrierter und dialysierter Pyocyaneuskultur zugesetzt wurde, statt des Aetzkalis wurden hierbei 0,3 Proz. kohlensauren Kalis zugegeben. Das Präparat wird durch Zusatz von 0,2 Proz. Trikresol haltbar gemacht. Das Nukleasen-Immun-Proteïdin läßt sich ebenfalls durch die zehnfache Menge Alkohols fällen, vorteilhaft ist es, vor der Fällung 1 Proz. Dextrin zuzufügen.

Diese Pyocyanase-Immun-Proteïdinlösung heilt nicht nur nach Emmerich & Löw, sondern immunisiert auch gegenüber Milzbrand, Typhus und Diphtherie. Der Impfschutz hält mehrere Wochen an.

Die Pyocyanase ist sehr hitzebeständig, selbst mehrstündiges Erhitzen bei Siedetemperatur setzt ihre Wirksamkeit nicht herab, weshalb Dietrich[68] und Klimoff[69] bezweifeln, daß die bakteriziden Wirkungen derselben durch ein bakteriolytisches Enzym bedingt seien, vielmehr glaubt Dietrich dieselben als osmotische Wirkung erklären zu müssen. Demgegenüber halten Emmerich, Löw & Korschun[70] an der Enzymnatur der Pyocyanase fest. Vaerst[71] bestätigte

die Versuche von Emmerich & Löw betreffs der Heilwirkung der Pyocyanase und der immunisierenden Wirkung des Pyocyanase-Immunproteïdins gegenüber Milzbrand bei Kaninchen.

Neuere Arbeiten haben nun ergeben, daß das bakterizide Vermögen der Pyocyanase nicht durch die Enzymnatur derselben bedingt wird, sondern den in der Pyocyanase enthaltenen Lipoiden zuzuschreiben ist. Durch Extrahieren der lipoiden Substanzen aus der Pyocyanase mittels Aether, Chloroform, Benzol oder Petroläther verliert, wie Raubitschek & Russ[72] feststellen konnten, die Pyocyanase die bakteriziden Eigenschaften, die nun die in physiologischer Kochsalzlösung gelösten Extrakte in hohem Maße besitzen.

War damit der Beweis geliefert, daß das bakterizide Prinzip der Pyocyanase den Lipoiden zugerechnet werden muß, so konnten Raubitschek & Russ weiter zeigen, daß dieses Lipoid Lecithincharakter trägt, denn die Thermoresistenz der Pyocyanase wird in eiweißhaltigen Lösungen aufgehoben. Das entspricht einer Eigenschaft des Lecithins, das an sich für Hitze unempfindlich ist, aber, wie Sachs[73] zuerst fand, in eiweißhaltiger Lösung die Cobragift aktivierende Wirkung durch $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 62° verliert.

Die Ansicht, daß das bakterizide Vermögen der Pyocyanase dem Lipoidgehalt zuzuschreiben ist, vertreten auch Sachs (l. c.) und Landsteiner[74]. Ohkubo[75] und Pane[76] kommen auf Grund ihrer Versuche zu dem gleichen Schluß. Letzterer stellte alkoholische Extraktlösungen aus verschiedenartigen, bei 62° abgetöteten Bakterienbouillonkulturen dar. Die Prüfung des bakteriziden Vermögens derselben ergab, daß nicht nur dem Pyocyaneusextrakt diese Eigenschaft zukommt, sondern auch Pneumokokken- und Staphylokokkenextrakten. Das Extrakt aus Pyocyaneuskultur erwies sich in seiner Wirkung allerdings den anderen überlegen. Was die Heilwirkung der Pyocyanase anbetrifft, so stimmen die meisten Arbeiten der neuesten Zeit darin überein, daß zwar eine gewisse Wirkung nicht zu verkennen ist, dieselbe aber rein lokal beschränkt bleibt. Die therapeutische Anwendung der Pyocyanase erstreckt sich deshalb auch auf rein lokal beschränkte Infektionsprozesse, vor allem ist die Pyocyanase bei Diphtheriekranken zur Lösung der Membranen ausgeprobt worden.

Emmerich[77] schreibt der Pyocyanase auf den Diphtherieprozeß folgende Einzelwirkungen zu:

1. Die Diphtheriebacillen vernichtende Wirkung der Pyocyanase, durch welche die Diphtheriebacillen in der Membran und in der Schleimhaut abgetötet werden.

2. Die entwickelungshemmende Wirkung der Pyocyanase, infolge deren eine Vermehrung der noch nicht abgetöteten Diphtheriebacillen auf der Schleimhaut und Membran nicht erfolgen kann.

3. Die Diphtheriegift bindende Wirkung der Pyocyanase.

4. Die membranauflösende trypsinähnliche Wirkung des proteolytischen Enzyms der Pyocyanaselösung.

5. Die abtötende und entwickelungshemmende Wirkung der Pyocyanase gegenüber dem Streptococcus und Staphylococcus pyogenes aureus.

6. Durch eine spezifische, die Restitution der Schleimhaut unterstützende, vielleicht chemotaktische Heilwirkung.

Der Angabe EMMERICHS, daß der Pyocyanase eine diphtheriegiftbindende Wirkung zukomme, wurde auf Grund klinischer Erfahrung allgemein widersprochen. Allerdings tritt nach STRUBELL[78] in vitro eine, wenn auch sehr allmähliche Abschwächung des Diphtherietoxins durch große Mengen von Pyocyanase ein, ob durch Giftbindung oder Giftzerstörung, läßt STRUBELL dahingestellt. In vivo dagegen konnte der Autor eine giftbindende Eigenschaft nie beobachten. Ein frisch hergestelltes Gemisch von Pyocyanase und Diphtherietoxin wirkte ebenso giftig oder noch giftiger als reines Toxin. Meerschweinchen, die mit Pyocyanase behandelt wurden, erlagen nach OHKUBO[79] der Injektion von Diphtherietoxin ebenso schnell wie die Kontrolltiere. Die klinischen Erfahrungen von MÜHSAM[80], FACHENHEIM[81], ZUCKER[82], GROSS & BAIS[83], SAAR[84], WEIL[85] u. a. stimmen ebenfalls darin überein, daß eine Neutralisation des Diphtheriegiftes nicht stattfindet, daß die günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes lediglich darauf beruhe, daß die diphtherischen Membranen zum Verschwinden gebracht werden. Es kommt somit die Pyocyanase höchstens als Adjuvans für die spezifische Therapie in Frage. Andere Autoren (AASER[86], SCHLIPPE[87]) warnen dagegen vor der Anwendung der Pyocyanase, da sie ungünstige Nebenwirkungen, wie Erbrechen und intestinale Erscheinungen, beobachteten. BOCCHIA[88] hält die Anwendung der Pyocyanase in der Praxis auf Grund seiner Versuche nicht für empfehlenswert, da die bakterizide, desinfizierende, antagonistische und hemmende Wirkung der Pyocyanase in vitro im Verhältnis zur Zeitdauer und zu den erforderlichen Mengen sich zu gering erwies.

Günstige lokale Wirkungen der Pyocyanase wurden noch bei anderen Krankheiten beobachtet. ESCHERICH[89], JEHLE[90] und PULL[91] erzielten gute Erfolge bei Grippe und Meningitis, durch Einträufeln von Pyocyanase in den Nasenrachenraum verschwanden daselbst die Kokken. JEHLE empfiehlt deshalb die Anwendung der Pyocyanase vor allem bei Mennigokokkenträgern.

HOFBAUER[92] erzielte bei Gonorrhöe gute, aber nur unmittelbare Erfolge, Ausfluß und Gonokokken verschwanden durch Spülungen mit Pyocyanase, traten aber sofort wieder auf, sobald die Anwendung des Mittels ausgesetzt wurde. HOFBAUER schließt daraus, daß der Pyocyanase jede Tiefenwirkung fehle.

LÖWENSTEIN[93] heilte einen frischen Fall von Conjunctivitis blennorrhoica durch halbstündig vorgenommene Spülungen mit Pyocyanase in 36 Stunden.

Während also, wie wir gesehen haben, die Bestrebungen, einen in das Gewebe oder Blut einmal eingedrungenen pathogenen Mikroorganismus durch Einimpfung eines anderen oder dessen Produkte im Blut oder im Gewebe zu vernichten und dadurch die Heilung herbeizuführen, bisher im großen und ganzen als negativ zu bezeichnen sind, scheint dies bis zu einem gewissen Grade möglich zu sein, sofern es sich um Fälle handelt, in denen die Bakterien noch nicht in das Gewebe eingedrungen sind, sondern im Lumen von Körperhöhlen oder in den dieselben auskleidenden Sekreten wuchern, also nach der eigentlichen Definition des Wesens der Infektion noch nicht als infizierend zu betrachten sind. In dieser Hinsicht sind schon die alten Versuche zu erwähnen, durch Einbringung von Hefe in die Vagina den Fluor albus zu bekämpfen. Praktisch besonders wichtig wurde dies Gebiet durch

Arbeiten METSCHNIKOFFS[94], welche darauf abzielen, durch Verfütterung gewisser Milch- und Buttersäurebacillen schädliche Darmbakbakterien zu überwuchern und zu entfernen.

Während wir also sehen, daß die günstige antagonistische Wirkung einer Bakterienart auf eine andere eine relativ beschränkte und noch nicht über jeden Zweifel erhaben ist, ist es im Gegensatz hierzu leicht zu zeigen und eines der häufigsten Vorkommnisse, daß eine Misch- und Sekundärinfektion einen schwereren Infektionsverlauf bedingt. Bei der großen Mehrzahl der verschiedenen Infektionskrankheiten können wir in einzelnen Fällen Sekundär- und Mischinfektion beobachten; einzelne Arten, wie Diphtherie, Tuberkulose, Pest, Pocken, Scharlach, neigen ganz besonders dazu, und ausnahmslos ist dann in diesen Fällen der Krankheitsverlauf ein schwerer. Die Art und der Verlauf der Associationen von Mikroorganismen, welche wir bei Infektionen beobachten, ist ungemein vielfältig. Wir können hierfür im großen und ganzen die von BABES & CORNIL[95] aufgestellten Kategorien beibehalten:

1. Association verschiedener Varietäten derselben Bakterienspecies (z. B. Staphylococc. aur. und alb., Tuberkelbacillen, Typus humanus und bovinus).

2. Konstante Association zweier verschiedener Bakterienarten (z. B. Diphtheriebacillen und Streptokokken, Tetanus und Eiterbakterien).

3. Association gleichartig pathogener Arten (z. B. bei Wundinfektionen Streptokokken mit mehreren Staphylokokkenarten, Streptokokken mit Diplokokken, A. BAGINSKY[96]).

4. Association verschiedener Infektionserreger, hauptsächlich septischer Bakterien mit anderen Infektionserregern (z. B. Streptokokken mit Typhus, Cholera, Tuberkulose, Pocken, Pest, Scharlach, Masern oder auch nichtseptischer, wie Influenzabacillen, Pneumokokken, FRIEDLÄNDERsche Bacillen mit Tuberkelbacillen oder Pneumokokken mit Tuberkelbacillen oder Pneumokokken mit Influenzabacillen). Die Schwere der einzelnen Scharlach- und Masernepidemien wird durch diese Sekundärinfektion mit Streptokokken bedingt (PREISICH[97], RUBENS[98], LOREY[99]).

5. Association eines pathogenen mit einem für gewöhnlich unschädlichen Mikroorganismus, z. B. bei manchen Arten von Gangrän Streptokokken mit gewissen anaëroben Fäulnisbakterien, ferner bei der gangränösen Diphtherie Diphtheriebacillen mit anaëroben Fäulnisbakterien, das gleiche scheint nach den Untersuchungen von FREYMUTH & PETRUSCHKY[100] bei Noma vorzuliegen. Ferner die Mischinfektion des KREIBOHMschen Bacillus crassus sputigenes, sowie von Pseudodiphtheriebacillen mit Tuberkelbacillen, wie diese von EHRET[101] und SCHÜTZ[102] als nicht allzu seltenes Vorkommnis beschrieben wurde. Weiterhin die Associationen von Proteus und Streptokokken, wie sie A. BAGINSKY (l. c.) beschrieb, sowie Streptokokken und Staphylokokken mit Pyocyaneus.

6. Association von Bakterien mit Parasiten, welche keine Bakterien sind, z. B. Tuberkulose mit Aspergillus fumigatus, Dysenteriebacillen mit Amöben (KRAUSE & PASQUALE[103]). Dabei kommen sehr häufig Kombinationen dieser Hauptkategorien untereinander vor, so daß nicht nur zwei, sondern noch mehr Arten zusammen im Organismus auftreten, z. B. Tuberkelbacillen, Influenzabacillen und

Streptokokken (PETRUSCHKY l. c.). So beschreibt A. BAGINSKY (l. c.) einen Fall, in dem gleichzeitig Masern, akute Miliartuberkulose und allgemeine Sepsis, infolge sekundärer Infektion mit Streptokokken vorlag. — A. WASSERMANN hat selbst auf der Krankenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten einen Fall von Typhus bei puerperaler Sepsis und mit sekundärer Influenzapneumonie beobachtet. Bei der betreffenden Patientin konnten intra vitam Streptokokken im Blut, Typhusbacillen im Stuhl und Influenzabacillen im Sputum nachgewiesen werden. Es ist daher bei der großen Mannigfaltigkeit eine erschöpfende Aufzählung der in praxi zur Beobachtung kommenden und möglichen Misch- und Sekundärinfektionen nicht zu geben.

7. Associationen von verschiedenen Protozoën, z. B. die gleichzeitige Infektion mit den Parasiten der Febris tropica und der Tertiana. CHATTERJEE[104] beschreibt einen Fall, in dem gleichzeitig Parasiten der Tropica und Tertiana und Filaria sanguinis im Blut gefunden wurden.

Bezüglich der Verbreitung im Organismus seitens der die Bakterienassociation zusammensetzenden Bakterienarten können wir folgende Hauptgruppen unterscheiden.

1. Bakterienassociationen, bei welchen die verschiedenen Arten lokalisiert bleiben, z. B. Tuberkelbacillen und pyogene Bakterien beim Leichentuberkel.

2. Bakterienassociationen, bei welchen die primäre und sekundäre Species sich im Organismus verbreiten (metastatische Mischinfektion, MENGE l. c.), z. B. Typhusbacillen und Streptokokken bei posttyphösen Eiterungen, Tuberkelbacillen und Streptokokken, Diphtheriebacillen und Streptokokken, Pneumokokken und Streptokokken, Pestbacillen und Streptokokken usw. Derartige Fälle zeigen stets schweren Verlauf. So werden pleuritische Exsudate, in welchen gleichzeitig mehrere Bakterienspecies nachzuweisen sind, fast ausnahmslos eitrig, falls dabei anaërobe Arten beteiligt sind, sogar jauchig.

Häufiger als früher angenommen sind die Misch- und Sekundärinfektionen dieser Art bei Typhus. So fand MOSCHOWITZ[105] bei Typhuskranken Streptokokken im Blut im Anschluß an posttyphöse Eiterungen, über einen interessanten Fall von Typhus und Streptokokkeninfektion berichtet BITTER[106]. Eine Frau hatte Typhus überstanden, 5 Jahre später erkrankte sie an einer eitrigen Gallenblasenentzündung. Bei der Operation fanden sich im Eiter Streptokokken und Typhusbacillen auch noch 10 Tage nach der Operation waren beide Arten in der aus der angelegten Fistel abgesonderten Galle nachweisbar, im Stuhl der Patientin wurden keine Typhusbacillen gefunden. ROBERTS & GLYNN[107] berichten über einen Fall, in dem Typhusbacillen und Staphylokokken gleichzeitig im Blut waren, ebenfalls FORNACA[108], PORT[109] fand unter 1018 Typhusfällen 27 Mischinfektionen, zweimal wurden Mischinfektionen mit Staphylococcus pyogenes aureus beobachtet, den Ausgangspunkt bildete eine alte Endocarditis. Mit dem Uebertritt der Typhusbacillen ins Blut wurde die Virulenz der Staphylokokken, die sich an den veränderten Klappen befanden, derart gesteigert, daß das Leiden neu aufflackerte.

LEROUX & LORRAIN[110] berichten über eine Sekundärinfektion bei Typhus von einem Diplococcus, der dem von DEGUY in den metadiphtherischen Infektionen beschriebenen ähnelt, LAIGUEL, LAVARDINE

& Baufle[111] über Mischinfektion von Typhus und Tetragenus, ebenfalls Meltzer[112]. Im Verlauf einer Mischinfektion von Typhus- und Colibacillen beobachtete Királyfi[113] eine Coli-Pneumonie, aus dem Sputum wurde eine Reinkultur von Colibacillen gezüchtet. Auch Port (l. c.) beschreibt einen Fall von Coli-Mischinfektion.

Lagriffoul, Arnal & Roger[114] fanden gelegentlich einer Maltafieberepidemie in Südfrankreich unter 47 Maltafieberkranken 14 Mischinfektionen mit Typhusbacillen, in keinem der Fälle hatte früher eine Typhuserkrankung vorgelegen. Dreyer[115] stellte einen Fall von Mischinfektion mit Typhusbacillen und Micrococcus melitensis fest.

Am zahlreichsten und interessantesten sind die Beobachtungen von Mischinfektionen von Typhus- und Paratyphusbacillen.

Conradi[116], Kayser[117], Gaethgens[118], Minelli[119] u. a. konnten aus dem Stuhl Typhuskranker Typhus- und Paratyphusbacillen gleichzeitig züchten, das Patientenserum agglutinierte beide Arten. Gaethgens zeigte mittels des Castellanischen Versuches der getrennten Agglutininsättigung, daß Gruppenagglutination auszuschließen war. Als Schlußglied des Beweises der einwandfreien Mischinfektion von Typhus- und Paratyphusbacillen muß dagegen die Züchtung beider Arten aus dem Blut angesehen werden. Ueber solche Fälle berichtet Bitter (l. c.), der aus dem Blut diese beiden Bakterienarten züchtete, im Stuhl und Urin fanden sich dagegen nur Typhusbacillen.

Auch Beckers[120] züchtete beide Arten aus dem Blut; die Prüfung der Wachstumkonkurrenz ergab nach Beckers, daß sich die Paratyphusbacillen in Bouillon und in Galle bedeutend stärker vermehrten. Becker denkt an die Möglichkeit, daß ein Bakterium zuerst saprophytisch im Darm gewuchert und erst, nachdem die Infektion durch das andere Bakterium erzeugt war, auch in die Blutbahn getreten sein könnte. Jedenfalls spricht nichts gegen die Annahme einer echten Mischinfektion, vieles aber dafür, zumal der Paratyphusbacillus dieselben klinischen Erscheinungen und klinisch-pathologischen Veränderungen hervorrufen kann, wie der Typhusbacillus.

3. Bakterienassociationen, bei welchen die primäre Art lokalisiert bleibt, die sekundäre dagegen fortschreitende Verbreitung zeigt. Derartiges sehen wir im sogenannten Choleratyphoid, das eine sekundäre Infektion des Cholerakranken mit septischen Mikroorganismen darstellt. So konnte Peretz[121] durch Milzpunktion intra vitam bei Choleratyphoid pyogene Kokken in der Milz nachweisen. Ferner sehen wir dieses häufig bei den sekundären septischen Affektionen, welche sich an Infektionskrankheiten anschließen, wie bei Masern, Scharlach, Typhus, Pocken, Diphtherie, Pest usf., indem die ursprüngliche primäre Infektion zum Stillstande und zur Abheilung gelangt, die sekundär eingedrungenen Mikroorganismen, am häufigsten Streptokokken, aber sich weiter im Organismus verbreiten, so daß nun das ursprüngliche Krankheitsbild vollständig verändert und in ein rein septisches umgewandelt wird. Bei solchen Fällen finden wir dann in den Komplikationen und Metastasen, die sich im Anschlusse an die primäre Krankheit zeigen, nicht die primären Krankheitserreger, z. B. bei posttyphösen oder postdiphtherischen Eiterungen nicht den Typhusbacillus oder Diphtheriebacillus, sondern ausschließlich die misch- resp. sekundärinfizierenden Bak-

terien, welche sich im Organismus verbreitet haben, und die Ursache der Metastasen und Komplikationen wurden. Daß indessen in sehr vielen Fällen auch die primären und die sekundären Bakterienarten gemeinschaftlich sich verbreiten, so daß wir alsdann Typhusbacillen, Diphtherie- und Pestbacillen usf. und pyogene Kokken gleichzeitig in den metastatischen Herden finden, ist bereits oben erwähnt worden.

Auch bei der croupösen Pneumonie können wir häufig feststellen, daß die eigentlichen Erreger, die Pneumokokken, in der Lunge verbleiben, während die mischinfizierenden Bakterien, zumeist Streptokokken, sich verbreiten, so daß wir in den Komplikationen, z. B. pleuritischen und pericarditischen Exsudaten, Meningitiden häufig nicht Pneumokokken, sondern nur Streptokokken, im primären Lungenherde dagegen beide Arten nachweisen können. So konnten wir unter 24 genau bakteriologisch untersuchten metapneumonischen pleuritischen Exsudaten in 9 Fällen ausschließlich Streptokokken im Exsudate nachweisen. Das gleiche berichtet R. Pfeiffer[122] von den mischinfizierenden Bakterien bei Influenza. So konnte R. Pfeiffer unter drei nach Influenzapneumonie aufgetretenen Pleuraempyemen einmal die Influenzabacillen, welche massenhaft in der Lunge vorhanden waren, im pleuritischen Exsudate nachweisen, während in den beiden anderen Fällen je einmal der Fränkel-Weichselbaumsche Diplococcus und Steptococcus in Reinkultur gefunden wurden. In diesen beiden Fällen war demnach die sekundäre Infektion weiter geschritten. In einem anderen Falle von Komplikationen bei Influenza, Otitis media und Meningitis, fand R. Pfeiffer im otitischen Eiter Influenzabacillen und Pneumokokken gemischt, im meningitischen Exsudate dagegen nur die Pneumokokken. Hier waren also bis zu einem gewissen Grade beide Arten, die primären Influenzabacillen und die sekundären Pneumokokken metastasiert, dann aber letztere allein.

Ebenso ist bei Tuberkulose bisweilen eine weitere Verallgemeinerung der sekundären Streptokokken oder anderer mischinfizierender Bakterien als der Tuberkelbacillen im Organismus zu konstatieren.

Petruschky (l. c.) berichtet über derartige Fälle, bei welchen post mortem eine allgemeine Streptokokkenseptikämie bei nicht generalisierter Tuberkulose gefunden wurde. Auch intra vitam konnte Petruschky bei Phthisikern Streptokokken im Blute nachweisen. Spengler (l. c.) berichtet über einen Fall von Tuberkulose mit Streptokokken-Mischinfektion, bei welchem eine Peritonitis exsudativa auftrat. In dem Exsudate konnten nur Streptokokken nachgewiesen werden. Ronzoni[123] bestätigt ebenfalls, daß die exsudativen Prozesse durch die gewöhnlichen pyogenen Kokken bedingt werden und bezeichnet sie als wichtigstes Element für die Pathogenese der Phthise, hebt aber hervor, daß der Entzündungsprozeß auch durch Tuberkelbacillen allein entstehen kann.

Michaelis & Meyer[124] fanden unter 10 positiven Blutbefunden bei lebenden Phthisikern sechsmal Staphylokokken, einmal Streptokokken.

Sie glauben, daß die meisten Phthisiker, bei welchen die Ehrlichsche Diazoreaktion im Urin positiv ausfällt, an einer allgemeinen Misch- oder Sekundäraffektion leiden. Jakowski[125] hat bei neun im hektischen Stadium befindlichen Phthisikern intra vitam im Blute Bak-

terien nachgewiesen und zwar fünfmal Staphylokokken, zweimal Staphylokokken und Streptokokken, zweimal Streptokokken allein.

Auch Hewelke[126], Kraus[127] und viele spätere Autoren hatten positive Resultate bei ihren Untersuchungen des Blutes hochfiebernder Phthisiker auf sekundäre Bakterien. Panichi[128] konnte bei 4 Phthisikern Pneumokokken monatelang vor dem Tode im Blute nachweisen, in 2 Fällen fanden sich gleichzeitig Staphylokokken im Blut in den beiden anderen wuchsen die Pneumokokken in Reinkultur.

Mit Recht weisen indessen Hewelke (l. c.) und Kühnau[129] auf die Bedeutung der Methodik der Blutentnahme (cf. Kap. Untersuchungsmethoden) für die Zuverlässigkeit der bei solchen Untersuchungen gefundenen Resultate hin.

Weitaus die zuverlässigsten Resultate ergibt die direkte Venenpunktion. Die Petruschkysche Blutentnahme mittels sterilen Schröpfkopfes dürfte nur in den Händen sehr geübter Untersucher einwandfreie Befunde liefern, da bei ihr zu leicht saprophytisch auf der Haut lebende Mikroorganismen, besonders Staphylokokken, von der Hautwunde her sich dem Blute beimengen können.

Ganz zu verwerfen ist die Blutentnahme zwecks kultureller Untersuchung durch einfachen Hauteinstich. Hewelke (l. c.) hatte unter 27 Fällen, in welchen er das Blut durch Hauteinschnitt gewann, 14 mal positive Resultate, in den gleichen 27 Fällen dagegen nur dreimal, als die Blutentnahme durch direkte Venenpunktion geschah. Daher ist den Untersuchungsergebnissen, bei welchen nicht mit einwandsfreier Methodik gearbeitet wurde und bei welchen dann, wie es in der Regel heißt, „Staphylokokken verschiedener Art", im Blute kulturell gefunden wurden, irgendein beweisender Wert nicht beizulegen. Denn besonders Staphylokokken sind, wie erwähnt, die regelmäßigen Bewohner der Hautoberfläche, seitens der Streptokokken ist dies weit weniger der Fall.

Auch die Influenzabacillen, welche zu Zeiten von Influenzaepidemien neben den Streptokokken und Pneumokokken eine der häufigsten und verderblichsten Sekundärinfektionen bei Tuberkulösen bilden (R. Pfeiffer, Petruschký, C. Spengler l. c.), entfalten bisweilen ein solches Wachstum bei Tuberkulösen, daß hinter ihren Wirkungen die primäre Tuberkulose völlig zurücktritt. Man findet alsdann bei der Obduktion weit ausgedehnte pneumonische Infiltrate mit Reinkulturen von Influenzabacillen im Exsudate und Gewebe der Lungen. Mit Recht drückt sich R. Pfeiffer (l. c.) bezüglich solcher Fälle dahin aus, daß dies Tuberkulöse sind, die an ihrer Influenza gestorben sind.

Ebenso treten bei Diphtherie sehr häufig im Verlaufe der Krankheit die Misch- und Sekundärinfektionen, vornehmlich Streptokokken und anaërobe Fäulnisbakterien mit toxischen Wirkungen, vollkommen in den Vordergrund (Frosch[130]).

Baumgarten[131] legt den Misch- und Sekundärinfektionen bei gewissen Infektionskrankheiten, wie Diphtherie, Pocken, Typhus, sogar eine regelmäßige Wirksamkeit beim Zustandekommen der bei diesen Infektionen zur Beobachtung kommenden typischen Gewebsveränderungen bei, indem er annimmt, daß die Bildung der Pseudomembranen bei Diphtherie, die Darmulzerationen oder Eiterungen bei Typhus (cf. Kap. Typhusbacillus, Bd. II), die Suppuration der Pockenpusteln

stets nur unter der Mitwirkung der sekundären Mikroorganismen zustande kommen könne.

4. Bakterienassociationen, bei welchen die primäre Art sich verbreitet, die misch- und sekundärinfizierenden Species dagegen lokalisiert bleiben.

Dies ist die am häufigsten zu beobachtende Kategorie. Bei allen Infektionskrankheiten finden wir, sobald entzündliche und ulzerative Veränderungen sich an Stellen des Körpers befinden, die mit der Luft kommunizieren, wie schon oben erwähnt, neben den primären Infektionserregern stets noch andere Bakterienarten, so in den typhösen Darmulzerationen, Bact. coli und andere, bei den meisten Fällen von Influenza neben Influenzabacillen, Pneumokokken und Streptokokken, um einige Beispiele anzuführen. Der gewöhnliche Verlauf ist dann derart, daß die primären Infektionserreger allein sich weiter verbreiten, die übrigen Arten aber lokalisiert bleiben, oder doch eine weniger ausgebreitete Verbreitung zeigen. Auch bei Tuberkulose ist der häufigste Befund, welchen man bei Schnittuntersuchungen von Kavernenwandlungen erheben kann, der, daß die sekundären Bakterien nur eine Strecke weit vom Kavernenrande her in das Gewebe eingedrungen sind. Kaschkadamow[132] beobachtete experimentell bei Meerschweinchen und Mäusen noch Mischinfektion mit Pestbacillen und Staphylokokken, daß die Staphylokokkeninfektion lokal blieb, und daß diese Stellen sich frei von Pestbacillen erwiesen, während die Tiere an Pestseptikämie zugrunde gingen.

Die allgemeine metastatische oder gar septikämische Verbreitung der Misch- und Sekundärinfektionen, von der sub 2 und 3 gesprochen wurde, stellt demnach wohl stets eine mögliche Gefahr, aber glücklicherweise immerhin die Ausnahme bei den so häufig in praxi zur Beobachtung kommenden Misch- und Sekundärinfektionen vor. Stets sind dieses dann allerschwerst verlaufende Fälle, bei denen man zumeist in die Lage kommt, die intra vitam gestellte bakteriologische Diagnose in autopsia bestätigen zu können.

Was die Häufigkeit der einzelnen Mikroorganismenassociationen angeht, so ist bereits aus dem oben Gesagten zu entnehmen, daß wir zumeist pyogene Kokken und unter diesen wiederum die Streptokokken als häufigste Misch- und Sekundärinfektion bei allen möglichen Infektionskrankheiten antreffen. Nach dem übereinstimmenden Urteil aller Autoren (Cornet[133], Petruschky, Spengler l. c., Vincent[134]), ist die begleitende Streptokokkeninfektion auch stets weit gefährlicher und ungünstiger für den Verlauf, als diejenige mit anderen pyogenen Mikroorganismen, z. B. Staphylokokken.

Nächst diesen Bakterienarten treffen wir am häufigsten Pneumokokken, sowie Bacterium-coli-Arten, ferner zur Gruppe der Friedländerschen Bacillen gehörige Kapselbacillen, letztere besonders bei Infektionen des Nasenrachenraumes, sowie zu Zeiten von Influenzaepidemien Influenzabacillen als Ursache der Misch- und Sekundärinfektion.

In seltenen Fällen können, wie leicht erklärlich, alle möglichen anderen Associationen zustande kommen. So berichtet Danielsen[135] und nach ihm viele andere Autoren über das gleichzeitige Vorkommen von Lepra und Tuberkulose, weiterhin treten zu puerperalen

Streptokokkeninfektionen nicht allzu selten sekundär echte, durch den Löfflerschen Diphtheriebacillus verursachte diphtherische Wundinfektionen, sowie anaërobe Bakterien hinzu, so daß das Bild der gangräneszierenden Wunddiphtherie entsteht, während, wie erinnerlich, das Verhalten bei der genuinen Diphtherie ein umgekehrtes ist, indem hier sekundär zu den Diphtheriebacillen Streptokokken und anaërobe Bakterien sich zugesellen. Nach den Beobachungten Slawyks[136] auf der Heubnerschen Kinderklinik kommen ferner relativ häufig Misch- und Sekundärinfektionen von echten Diphtheriebacillen bei Masern und seltener bei Scharlach vor.

Ebenso können zu Influenzabacillen bei ausgebreiteten nicht in Resolution übergehenden Influenzapneumonien sekundär Tuberkelbacillen hinzukommen, so daß eine käsige Pneumonie entsteht (R. Pfeiffer l. c.).

Kurz, alle beobachteten und möglichen Mikroorganismenassociationen sind im Rahmen dieses Kapitels überhaupt nicht völlig zu erschöpfen. Für jüngere und nicht genügend erfahrene Bakteriologen möchten wir indessen nochmals hier auf die Gefahr aufmerksam machen, welche die mischinfizierenden und sekundären oder die einfach in den Sekreten saprophytisch lebenden Bakterien bei Infektionskrankheiten, deren spezifische Erreger uns noch unbekannt sind, wie bei den akuten Exanthemen, Gelenkrheumatismus usw. bei der Suche nach den Erregern dieser Affektionen bieten. — Besonders die Anfängern nicht so bekannten Saprophyten wie die zur Klasse der Xerose- und Pseudodiphtheriebacillen gehörigen Bakterien, welche man in allen möglichen pathologischen aber auch normalen Se- und Exkreten schmarotzend finden kann, sind schon häufig als spezifische Erreger angesehen worden.

Wie wir aus den bisherigen Beobachtungen über Misch- und Sekundärinfektionen beim Menschen ersehen haben, können wir diesen schädliche Wirkungen auf den Verlauf einer Infektion zuerkennen, worauf bereits Ehrlich im Jahre 1882 aufmerksam machte (Char.-Ann., 7. Jahrg., S. 223). Diese können auf die mannigfachste Art zustande kommen, worüber vielfach experimentell gearbeitet wurde.

Vor allem kann durch die Bakterienassociation die Virulenz gegenseitig gesteigert werden.

So zeigte Monti[137], daß die gleichzeitige Einverleibung von sterilisierten Proteuskulturen die Virulenz von Pneumo-, Strepto- und Staphylokokken erhöht. Nach Roncali[138] sollen Bakterien auf tetanusgifthaltigen Nährböden gezüchtet an Virulenz stark zunehmen. Nach Fessler[139] sollen lebende Prodigiosuskulturen virulenzsteigernd auf Streptokokken wirken, das gleiche zeigten für Streptokokken und andere pyogene Mikroorganismen durch die Kombination mit verschiedenen Arten lebender Eiterungserreger und Saprophyten Grawitz[140] und Trombetta[141]. Ebenso wird nach Pane[142] und Mühlmann[143] die Virulenz von Pneumokokken durch gleichzeitige Verimpfung mit Milzbrand, nach Mosny[144] auch durch Association mit Staphylokokken im Tierexperimente erhöht. Sehr eingehende Untersuchungen liegen über den virulenzsteigernden Einfluß der Association von Streptokokken und Diphtheriebacillen vor.

So zeigten Roux & Yersin[145], daß bei der gleichzeitigen Injektion von Streptokokken und einer abgeschwächten für sich allein

nicht mehr tödlichen Diphtheriekultur die Meerschweinchen rasch an Diphtherie zugrunde gingen. Sie schließen daraus, daß die Streptokokken einen erhöhenden Einfluß auf die Virulenz der Diphtheriebacillen ausüben. Zum gleichen Schlusse gelangen SCHNEIDER [146], FUNK [147] und spätere Autoren. BARBIER [148] schreibt auf Grund seiner Tierexperimente der Mischinfektion zwischen Streptokokken und Diphtheriebacillen eine ausschlaggebende Bedeutung für die Ausdehnung der Pseudomembranen zu, zu den gleichen Ergebnissen gelangt HILBERT [149]. Einen abweichenden Standpunkt nimmt v. DUNGERN [150] ein, indem er bei der Association zwischen Diphtheriebacillen und Streptokokken nicht die Virulenz der ersteren, wohl aber die der letzteren gesteigert findet.

Bezüglich des Einflusses mischinfizierender Bakterien auf Tuberkelbacillen teilen BAUMGARTEN [151] und PAWLOWSKY [152] mit, daß die gleichzeitige Einverleibung von Eiterbakterien den Verlauf der experimentell erzeugten Tuberkulose akuter gestaltet.

Diese Virulenzsteigerung soll nach MORELLO & VACARI [153] bedingt sein durch die gelösten Bakteriensubstanzen. Die Bakterienproteine des Bact. coli, der Staphylokokken und Streptokokken erhöhten die Virulenz und setzten gleichzeitig die Resistenz der Versuchstiere herab. SIMONCINI & PINO [154] konnten durch Züchten auf Nährböden, denen Proteine von Prodigiosusbacillen zugesetzt waren, die Virulenz von Diphtherie- und Typhusbacillen und Choleravibronen erhöhen.

Nach VINCENT [155] erzielt die Kombination von Streptokokken mit Typhus bei Experimenten an Kaninchen ebenfalls einen akuteren Verlauf der Typhusinfektion. A. WASSERMANN [156] dagegen konnte sich bei seinen Experimenten an Meerschweinchen nicht von einem virulenzsteigernden Einfluß der Streptokokken auf Typhusbacillen überzeugen, vielmehr sieht er die Ursache des schwereren Verlaufes bei Mischinfektion von Streptokokken und Typhus in einer direkten Summierung der beiden Schädlichkeiten. Auch CANTANI [157] sieht als Ursache des schwereren Verlaufs der Maltafieberinfektion bei Mischinfektion mit Coli, Streptokokken oder Staphylokokken die Summierung zweier Schädlichkeiten an, da im Tierversuch die Virulenz des Micrococcus melitensis nicht erhöht wurde.

Dagegen sollen nach UHLENHUTH, HÜBNER, XYLANDER & BOTZ [158] durch das filtrierbare Virus der Schweinepest apathogene Keime pathogen werden (s. unten).

Nach METSCHNIKOFF (l. c.) wirkt eine dem Bact. coli ähnliche Bakterienart, sowie Sarcina ventriculi wachstumsbegünstigend auf Cholera, während andere Bakterien (s. oben) hemmend wirken. Auch SANARELLI [159], BLACHSTEIN & ZUMFT [160], ARGO [161], LEVY & THOMAS [162] ziehen aus ihren Experimenten den Schluß, daß Mischinfektionen mit Bact. coli und anderen Bakterien, LEVY & THOMAS mit Proteus, die Virulenz von Typhus und Cholera steigern.

KONRAD [163] untersuchte, ob im Scheidensekret Schwangerer ein Antagonismus zwischen Streptokokken, Staphylokokken und Bacterium coli bestände. Die in der experimentellen Mischinfektion gleichzeitig zur Einverleibung gelangten Colibacillen ließen auf Streptokokken und Staphylokokken einen hemmenden Einfluß erkennen, was nach KONRAD auf der Säurebildung der Colibakterien beruht, denn im alkalischen Lochiensekret übte der Streptococcus auf Bacterium

coli einen hemmenden Einfluß aus. Ueber die Beziehungen zwischen Streptokokken und Staphylokokken ergaben die Versuche keine nennenswerten Resultate, in der Mischinfektion unterdrückte keines das andere. Eine Virulenzsteigerung der Colibacillen durch die Symbiose mit Streptokokken und Staphylokokken wurde nicht beobachtet.

Besonders eingehend wurde experimentell der Einfluß geprüft, welchen die gleichzeitige Anwesenheit von anderen Bakterien, Staphylokokken, Prodigiosus und anderen Saprophyten auf die Wirksamkeit von anaëroben Infektionserregern ausübt. So konnten Vaillard & Rouget (l. c., s. oben) zeigen, daß durch Waschen vollständig giftfreie Tetanussporen überhaupt keinen Tetanus erzeugen, wohl aber, wenn sie zugleich mit anderen aëroben Keimen, wie dies bei den natürlichen Infektionen mit tetanussporenhaltigem Materiale immer der Fall ist, in den Körper gelangen.

Auch für malignes Oedem und Rauschbrand konnte experimentell eine Begünstigung der Infektiosität durch gleichzeitig beigemischte aërobe Saprophyten gezeigt werden (Roger[164], Penzo[165], Besson[166]). Nach Pasteur haben dabei die mischinfizierenden aëroben Arten die Rolle inne, daß sie durch Aufzehren des Sauerstoffes den anaëroben Arten günstige Lebens- und Vermehrungsbedingungen schaffen, nach Kedrowski[167] aber sollen daneben die mischinfizierenden aëroben Bakterien bei ihrer Vermehrung eine besondere Substanz ausscheiden, auf Kosten deren das Wachstum der Anaëroben vor sich geht.

Wir ersehen sonach aus den vorstehenden Versuchen, daß infolge Bakterienassociation die Virulenz von Infektionserregern, wenigstens im Tierexperimente, gesteigert werden kann (cf. die Arbeit Funks über Diphth.-Streptok.-Mischinfektion). Damit stimmen auch manche Beobachtungen am Menschen überein, die wir bei Misch- oder beim Eintritt von Sekundärinfektionen machen können.

So berichtet Sack[168] über eine Mischinfektion von Plaut-Vincentscher Angina mit Influenza und Lues. In diesem Fall nahm die Angina einen sehr schweren Verlauf, die tiefgreifende Zerstörung und Nekrose der Tonsillen muß auf die Mischinfektion zurückgeführt werden, da die Plaut-Vincentsche Angina niemals zur Ausbreitung und Zerstörung neigt.

Häufig tritt bei Tuberkulose im Anschlusse und unter dem Einflusse einer Sekundärinfektion, gewöhnlich eine mehr oder minder beträchtliche frische und vermehrte Aussaat neuer Tuberkelknötchen auf. Das zeigt besonders der von Lublinski[169] beschriebene Fall. Hier entwickelte sich im Anschluß an eine gewöhnliche Angina bei einem leicht tuberkulösen Kranken eine schnell zum Exitus führende Miliartuberkulose. Nach Ansicht Lublinskis wären in diesem Fall die in den vergrößerten Halslymphdrüsen befindlichen Mikroorganismen durch den akuten Entzündungsprozeß in den Körper eingeschwemmt und hätten die Widerstandskraft derartig geschwächt, daß der alte Lungenherd Ursache zu schnellerem Fortschreiten des Leidens gegeben hätte.

Indessen ist dieser indirekte Weg, d. h. die Virulenzsteigerung des primären Infektionsstoffes, nicht die einzige und nicht einmal die wichtigste Ursache der deletären Wirkung von Misch- und Sekundärinfektionen beim Menschen. Vielmehr ist die Wirkung der Misch- und Sekundärinfektion in den schwereren Fäl-

len vor allem die, daß sich neben einer Infektion bei dem gleichen Individuum nunmehr eine unabhängig einhergehende zweite, oder, falls es sich um eine multiple Misch- oder Sekundärinfektion handelt, sogar noch eine dritte entwickelt. Dabei können allerdings durch die kombinierte Wirkung der Infektionserreger Störungen im Organismus auftreten, zu denen jede einzelne Art für sich allein nicht befähigt ist, ein Punkt, auf welchen PÉSINA & HOUL[170] besonders Gewicht legen. Dies ist ganz besonders wichtig bei solchen Infektionskrankheiten, die wir durch spezifische (cf. Kapitel „Spezifizität") Mittel therapeutisch bekämpfen wollen (s. o.). — Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß ein aus Tuberkelbacillen gewonnenes Präparat nur auf eine durch Tuberkelbacillen hervorgerufene Infektion, nicht aber auf die neben dieser einhergehenden heterologen Infektionen wirken kann. Dasselbe gilt für das Diphtherieheilserum, welches ebenfalls nur Produkte der Diphtheriebacillen, niemals aber die Misch- und Sekundärinfektionen, Streptokokken, anaërobe Bakterien irgendwie in ihrer Tätigkeit im Organismus beeinflussen kann.

Ist eine Vaccintherapie indiziert, so muß die Behandlung einer Mischinfektion mit einem Mischvaccin durchgeführt werden (s. o.). Bei Tuberkulose ist meist ein Mischvaccin von Tuberkulin und Staphylokokken, weniger häufig mit Streptokokken notwendig (WRIGHT [l. c.], MICHAELIS[171], WILKIE[172]). Bei einem Empyemfall fand OELMACHER[173] Streptokokken und Proteus; die Behandlung mit Streptokokkenvaccin erwies sich als erfolglos, während dieselbe mit Mischvaccin aus Streptokokken und Proteus erfolgreich war.

Durch das Hinzukommen einer zweiten oder bisweilen auch dritten Infektion wird das Krankheitsbild infolge der Summierung und Kombination der Wirkungen der einzelnen Infektionserreger ein neues*). Am eingehendsten hat diese Punkte für die Misch- und Sekundärinfektion bei Lungentuberkulose ORTNER im WEICHSELBAUMschen Institute untersucht. ORTNER[174] kommt auf Grund dieser Untersuchungen zu dem Schlusse, daß die Lungenphthise durch die kombinierte Aktion verschiedener Krankheitserreger, der Tuberkelbacillen einerseits, der Pneumonie- und Eiterkokken andererseits, zustande kommt. Die in den phthisischen Lungen stets vorhandenen exsudativen pneumonischen Herde sind nach diesem Autor immer die Folge der misch- und sekundärinfizierenden Bakterien, vor allem von Diplokokken, welche ORTNER Micrococcus pneumoniae nennt. „Man muß" nach ORTNER „in der tuberkulös affizierten Lunge zweierlei pathologische Prozesse auseinanderhalten, jene der Bildung von Tuberkeln, und jene der Entwicklung pneumonischer Prozesse. Beide sind ätiologisch voneinander verschieden. Denn die bei Lungentuberkulose so häufig vorkommenden pneumonischen Prozesse sind Produkte der Tätigkeit der misch- und sekundärinfizierenden Bakterien, die Tuberkeln jener des Tuberkelbacillus". A. FRÄNKEL[175] dagegen möchte die Bedeutung der

*) Nicht in allen Fällen muß indessen eine Sekundärinfektion besondere klinische Symptome, bei Tuberkulose z. B. Fieber, machen. — Diese Fälle bezeichnet C. SPENGLER (l. c.) als „passive Mischinfektion" im Gegensatz zur „aktiven", die sich stets in einem Einflusse auf das Krankheitsbild bei Tuberkulose äußert.

sekundären Mikroorganismen bei Lungentuberkulose auf besondere Formen von pneumonischen Herden bei Phthisikern einschränken, bei welchen das Exsudat, zum Unterschied von den durch den Tuberkelbacillus hervorgebrachten, reichliche Eiterzellen einschließt. Den Uebergang von Streptokokken in das Blut bei tuberkulösen Sekundärinfektionen (s. oben) hält Fränkel für sehr selten; er glaubt, daß das hektische Fieber „die Streptokokkenkurve", bei Phthise durch Resorption von toxischen Produkten der Streptokokken hervorgebracht werde. Neuere Untersuchungen Wirths über die Bedeutung der Mischinfektion bei chronischer Tuberkulose mittels der Wrightschen Opsoninbestimmung sprechen freilich gegen die große Bedeutung der Streptokokken beim Zustandekommen des „hektischen Fiebers". Wirth (l. c.) fand, daß bei hektischem Fieber der Index für Streptokokken normal war. Da nun auch bei Pneumokokkenmischinfektionen meist normale Temperaturen vorkommen, so zieht Wirth daraus den Schluß, daß das hektische Fieber hauptsächlich auf toxische Wirkung des Tuberkelbacillus zurückzuführen ist. Von Interesse sind ferner die mittels Bestimmung des opsonischen Index erhaltenen Resultate Wirths bei pleuritischen Exsudaten Tuberkulöser; es zeigte sich nämlich in ca. 70 Proz. der opsonische Index gegenüber Pneumokokken, dagegen nur in 30 Proz. gegenüber Streptokokken verändert, ein Befund, der für die Rolle der Pneumokokken bei Entstehung tuberkulöser pleuritischer Exsudate von Bedeutung ist. Die Pneumokokken würden nach Wirths Ansicht als Schrittmacher für das tuberkulöse Exsudat dienen. Da sie dann nach wenigen Tagen verschwinden, wird damit auch die Tatsache erklärt, daß die tuberkulösen pleuritischen Exsudate sich meist als steril erweisen.

Besonders schön tritt dieses Nebeneinandergehen von Tuberkulose und Mischinfektion in einem Falle von gemischt tuberkulös-eitriger Meningitis hervor, den Pésina & Horl (l. c.) anführen. Es fanden sich neben dem Tuberkelbacillus in dem meningitischen Eiter der Diplococcus lanceolatus; und zwar überwogen an der Basis die Tuberkelbacillen, an der Konvexität die Diplokokken, also entsprechend den biologischen Eigenschaften, die wir von jedem einzelnen dieser Infektionserreger kennen.

Auch für andere Infektionskrankheiten, als die Tuberkulose, wurde auf dieses unabhängige Nebeneinandergehen der sekundären Infektion als Hauptursache für die im Verlaufe der Mischinfektion auftretende Erschwerung des Krankheitsverlaufes hingewiesen. So bei den im Verlaufe von Typhus abdominalis bisweilen auftretenden schweren sekundären Infektionen mit Streptokokken von A. Wassermann (l. c.). D u r c h d i e H i n z u a d d i e r u n g d e s d e n S t r e p t o k o k k e n e i g e n t ü m l i c h e n K r a n k h e i t s b i l d e s z u d e m p r i m ä r e n b e k o m m t d i e s e s a l s d a n n d e n A u s d r u c k d e s „s e p t i s c h e n", b e i T u b e r k u l o s e s e h r h ä u f i g d e n d e s s o g e n a n n t e n „h e k t i s c h e n". Ja, wie schon oben erwähnt, kann das sekundäre Bild vollkommen in den Vordergrund treten, während die primäre Infektion zum Stillstand gelangt oder sogar völlig abgeheilt ist, so daß die betreffenden Individuen nur mehr an ihrer Misch- und Sekundärinfektion leiden und nicht allzuselten daran zugrunde gehen. Es sind dies die Fälle, die wir nicht allzuselten nach schweren Infektionen von Scarlatina, Typhus, Diphtherie, Pest u. a. m. unter den Erscheinungen der Sepsis sterben sehen, und bei denen wir sodann im

Blute und allen Organen massenhaft Streptokokken, von den primären Krankheitserregern aber nichts mehr finden (s. oben).

Besonders interessant und lehrreich sind in dieser Hinsicht die Forschungsergebnisse der letzten Jahre bei Schweinepest und Schweineseuche (s. dieses Kap.). Während man bis vor wenigen Jahren den zur Klasse der hämorrhagischen Septikämien gehörigen Löffler-Schützschen ovoiden Bacillus als Erreger der Schweineseuche und den Salmonschen beweglichen, zur Paratyphusgruppe gehörigen Bacillus der Hogcholera als Erreger der Schweinepest ansah, ist in dieser Hinsicht ein völliger Umschwung eingetreten. Es konnte nämlich seitens der amerikanischen Forscher Dorset, Mc. Bryde-Bolton & de Schweinitz [176] gezeigt werden, daß der sichere Erreger der Schweinepest in einem filtrierbaren invisiblen Virus zu suchen ist. Injiziert man dieses keimfrei filtrierte, auf allen Nährböden also völlig sterile Virus (Blut, Serum, Urin, Gewebssaft von schweinepestkranken Tieren) gesunden Schweinen, so erkranken und sterben diese an Schweinepest. Untersucht man aber bakteriologisch die Organe der auf diese Weise an Schweinepest zugrunde gegangenen Tiere, so findet man mit verblüffender Regelmäßigkeit eine bestimmte Mischinfektion.

In ca. 100 Proz. kann man nämlich in allen Organen und im Blut den Salmonschen Hogcholerabacillus und in ca. der Hälfte der Fälle den Löffler-Schützschen ovoiden Bacillus antreffen.

Da wir nun durch die amerikanischen Forscher, deren Befunde vielfach bestätigt wurden, wissen, daß der Hogcholerabacillus nicht der Erreger der Schweinepest ist, ja nach Untersuchungen von Uhlenhuth in ca. 50 Proz. im Darm gesunder Schweine vorkommt, so kann es sich hier nur darum handeln, daß unter dem Einfluß des invisiblen Virus der Hogcholerabacillus als mischinfizierendes Bakterium alle Organe mitinfiziert.

Auf Grund dieser Erfahrungen sind eine Reihe von Autoren (Preisz [177], Hutyra [178], Uhlenhuth l. c. und Hübner) geneigt anzunehmen, daß auch die sogenannte Schweineseuche keine primäre Krankheit sei, sondern nur sekundär unter dem Einflusse der Schweinepest durch Verschleppung von bei gesunden Schweinen im Respirationstraktus vorkommender ovoiden Bacillen entstehe.

Nach dieser Ansicht wäre also die sog. Schweineseuche nur eine Misch- bzw. Sekundärinfektion der Schweinepest. Dem wird allerdings von anderen Autoren, besonders R. Ostertag [179], widersprochen, indem dieser Autor diese Krankheit noch als selbständige primäre Krankheit seitens der ovoiden Schweineseuchebakterien betrachtet. Jedenfalls muß das als festgestellt gelten, daß der Schweineseuchebacillus im Gefolge der Schweinepest sich in der Lunge ansiedeln kann. Auf welchen biologischen Verhältnissen diese Prädilektion gewisser Bakterien, im Gefolge einer primären Krankheit sekundär pathogen zu werden, beruht, ein Beispiel, das wir, wie gesagt, an den Hogcholerabacillen so typisch in Erscheinung treten sehen, ist noch in keiner Weise geklärt.

Die Dauer der Misch- und Sekundärinfektionen kann, besonders bei Tuberkulose, eine sehr lange sein. So sind Fälle beschrieben worden, in denen bei Phthisikern die sekundär infizierenden Influenzabacillen über ein Jahr lang stets im Kavernensputum nachgewiesen werden konnten. Andererseits indessen sind eine große

Anzahl gut beobachteter Fälle von Tuberkulose bekannt (Spengler l. c., Zeitschrift f. Hyg.), bei welchen eine vorher sicher nachgewiesene Sekundärinfektion rasch wieder schwand.

Literatur.

1. Buchner, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., Bd. 25, **1893**.
2. R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16.
3. Vaillard & Rouget, Ann. Pasteur, **1892**.
4. Strick, Inaug.-Diss., Bern **1898**.
5. Brieger & Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr., **1880**.
6. Baumgarten, Bem. zu Ref. über Méry, Jahresber., **1897**.
7. R. Koch, Aetiologie der Tuberkulose, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2.
8. Vincent, Bulletin méd., **1892**.
9. A. Wassermann, Char.-Ann., Bd. 19.
10. Kruse & Pasquale, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16.
11. Lesage & Macaigne, Ann. Pasteur, **1893**.
12. Roger, Rev. de méd., **1895**.
13. Menge, Ref. nach Baumgarten, Jahresber. **1897**, 156.
14. Schabad, Zeitschr. f. klin. Med., **1897**.
15. Schröder & Mennes, Ueber die Mischinf. bei der chron. Lungentub., Bonn **1898**.
16. Lannelongue & Achard, Rev. de la Tuberc., **1896**.
17. Sata, Beitr. zur pathol. Anat. usf., **1899**.
18. Cornet, Wien. med. Wochenschr., **1892**.
19. Petruschky, Deutsche med. Wochenschr., **1893**.
20. — Char.-Ann., Bd. 17 u. 18.
21. C. Spengler, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18.
22. — Zur Diagn. geschlossener Lungentub., der Sekund.-Inf. bei Tub. usw., Davos **1900** und Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
23. Brieger, Berl. klin. Wochenschr., Bd. 13, **1900**.
24. Brieger & Neufeld, Deutsche med. Wochenschr., **1900**.
25. R. Pfeiffer, Kongr. z. Bekämpfung d. Tuberkul., Berlin **1899**.
26. Sata, Zeitschr. f. Tub. u. Heilstättenwesen, **1901**.
27. Kitasato, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., **1892**.
28. A. E. Wright, Studien üb. Immunisierung etc., Jena, G. Fischer, **1908**.
29. Wirths, Beitr. z. Klin. der Tuberkul., **1909**.
30. Emmerich, Naturforscher-Vers., Berlin **1886**.
31. Emmerich & Mattei, Fortschr. d. Med., **1887**.
32. Zagari, Giorn. Intern. d. sc. med., **1887**.
33. Pawlowsky, Virch. Arch., Bd. 108.
34. Bouchard, C. r. Acad. d. sc., T. 108.
35. Woodhead & Wood, ebd., T. 109.
36. Blagovestschensky, Ann. Pasteur, **1890**.
37. Bouchard, Action des produits sécrétés par les microbes pathogènes, Paris **1890**.
38. Buchner, Berl. klin Wochenschr., **1890**.
39. v. Dungern, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18.
40. Kostjurin & Krainsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10.
41. Hueppe & Wood, Berl. klin. Wochenschr., **1889**.
42. Gabritschewsky & Maljutin, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, **1893**.
43. Pavone, Giorn. Intern. d. sc. med., **1887**.
44. Pane, Berl. klin. Wochenschr., **1894**.
45. Mühlmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15.
46. Metschnikoff, Ann. Pasteur, **1894**.
47. Solles, Ref. nach Baumgarten, Jahresber., **1886**.
48. Fehleisen, Aetiologie des Erysipels, **1885**.
49. Spronck, Ann. Pasteur, **1892**.
50. Coley, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 16.
51. Johnson, Ref. Centralbl. f. med. Wiss., **1895**.
52. Friedrich, Berl. klin. Wochenschr., **1895**.
53. Czerny, Münch. med. Wochenschr., **1895**.
54. Koch & Petruschky, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 23.
55. Korff, Wien. med. Wochenschr., **1897**.
56. Sematzky, Centralbl. f. allg. Path., Bd. 8.
57. Emmerich & Scholl, Deutsche med. Wochenschr., **1895**.
58. Rumpf, ebd., **1893**.

59. Kraus & Busweil, Wien. klin. Wochenschr., 1894.
60. Isaeff, Zeitschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 16.
61. Gamaleia, Ann. Pasteur, 1888.
62. Klein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13.
63. Sobernheim, Hyg. Rundsch., 1893.
64. v. Fodor, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10.
65. Chor, Ann. Pasteur, 1891.
66. Emmerich & Löw, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31.
67. Dies., ebd., Bd. 36, 1901.
68. Dietrich, ebd., 1901.
69. Klimoff, zit. nach Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902, 2.
70. Emmerich, Löw & Korschun, Centralbl. f. Bakt., 1902.
71. Vaerst, ebd., Bd. 31, 1902.
72. Raubitschek & Russ, Wien. klin. Wochenschr., 1908.
73. H. Sachs, ebd., 1908.
74. Landsteiner, Centralbl. f. Bakt., 1908.
75. Ohkubo, C. r. d. l. Soc. d. Biol., 1910.
76. Pane, Centralbl. f. Bakt., 1910.
77. Emmerich, Münch. med. Wochenschr., 1907.
78. Strubell, Centralbl. f. Bakt., 1909.
79. Ohkubo, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., 1909.
80. Mühsam, Deutsche med. Wochenschr., 1908.
81. Fackenheim, Therap. Monatsh., 1908.
82. Zucker, Berl. klin. Wochenschr., 1909.
83. Gross & Bais, Münch. med. Wochenschr., 1909.
84. Saar, Deutsche med. Wochenschr., 1908.
85. Weil, Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1908.
86. Aaser, Tidskr. f. d. N. daegef, 1908.
87. Schlippe, Deutsche med. Wochenschr., 1908.
88. Bocchia, Centralbl. f. Bakt., 1909.
89. Escherich, Wien. klin. Wochenschr., 1906.
90. Jehle, Münch. med. Wochenschr., 1907.
91. Pull, Deutsche Milit.-Zeitschr., 1909.
92. Hofbauer, Centralbl. f. Gynäk., 1908.
93. Löwenstein, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., 1908.
94. Metschnikoff, Ann. d. l'Inst. Pasteur, 1908/09.
95. Babes & Cornil, Verh. des X. internat. Kongr., Berlin.
96. A. Baginsky, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 28.
97. Preisich, Wien. klin. Wochenschr., 1909.
98. Rubens, Berl. klin. Wochenschr., 1908.
99. Lorey, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1909.
100. Freymuth & Petruschky, Deutsche med. Wochenschr., 1898.
101. Ehret, Münch. med. Wochenschr.. 1897.
102. Schütz, Berl. klin. Wochenschr., 1898.
103. Kruse & Pasquale, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16.
104. Chatterjee, Lancet, 1906.
105. Moschowitz, Proceed. of the New York pathol. Soc., 1908.
106. Bitter, Deutsche med. Wochenschr., 1910.
107. Roberts & Glynn, Brit. med. Journ., 1902.
108. Fornaca, R. Acad. di Med. di Torino, 1903.
109. Port, Deutsche med. Wochenschr., 1908.
110. Leroux & Lorrain, Arch. de méd. expér., 1903.
111. Laiguel, Lavartine, Baufle, C. r. d. l. Soc. d. Biol., 1909.
112. Meltzer, Münch. med. Wochenschr., 1910.
113. Királyfi, Deutsche med. Wochenschr.. 1910.
114. Lagriffoul, Arnal & Roger, C. r. d. l. Soc. d. Biol., 1910.
115. Dreyer, Münch. med. Wochenschr., 1909.
116. Conradi, Deutsche med. Wochenschr., 1904.
117. Kayser, ebd., 1904.
118. Gaethgens, Centralbl. f. Bakt., 1906.
119. Minelli, Gaz. med. Ital., 1907.
120. Beckers, Hyg. Rundsch., 1908.
121. Peretz, Bolnitschaja gaseta Botkine, 1895.
122. R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13.
123. Ronzoni, Gaz. med. Ital., 1903.
124. Michaelis & Meyer, Char.-Ann., 1897.

125. Jakowski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 14.
126. Hewelke, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19.
127. Kraus, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 17.
128. Panichi, Berl. klin. Wochenschr., **1908**.
129. Kühnau, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 25.
130. Frosch, ebd., Bd. 13.
131. Baumgarten, zit. nach Baumgarten, Jahresber.
132. Kaschkadamow, R. Wratsch, **1901**.
133. Cornet, Tuberkulose in Nothnagels spez. Path. u. Ther.
134. Vincent, Ann. Pasteur, **1893**.
135. Danielssen, Bericht über Leprahospital, **1886**.
136, Slawyk, Deutsche med. Wochenschr., **1898**.
137. Monti, Atti. d. R. Acad. dei Linc., **1889**.
138. Roncali, Ann. de l'Inst. igien. Roma, **1893**.
139. Fessler, Klin.-exper. Stud. über chir. Inf., München **1891**.
140. Grawitz, Virch. Arch., Bd. 108.
141. Trombetta, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12.
142. Pane, Rif. med., **1894**.
143. Mühlmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15.
144. Mosny, Sem. méd. **1895**.
145. Roux & Yersin, Ann. Pasteur, **1891**.
146. Schreider, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12.
147. Funck, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17.
148. Barbier, Arch. de méd. exp., **1891**.
149. Hilbert, Verh. d. Kongr. f. inn. Med., **1898**.
150. v. Dungern, Zieglers Beitr. allg. Path. usw., Bd. 21.
151. Baumgarten, Centralbl. f. inn. Med., **1884**.
152. Pawlowsky, Ann. Pasteur, **1889**.
153. Morello & Vacari, Ann. di Igien., **1904**.
154. Simoncini & Pino, Palermo, Fratelli Marsalla, **1904**.
155. Vincent, Ann. Pasteur, T. 7.
156. A. Wassermann, Char.-Ann., Bd. 19.
157. Cantani, Il policlinico, **1910**.
158. Uhlenhuth, Hübner, Xylander & Botz, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, **1908**.
159. Sanarelli, Ann. Pasteur, **1894**.
160. Blachstein & Zumft, Arch. Petersb. Inst. f. exp. Med., Bd. 2.
161. Agrò, Ann. Inst. Hyg., Roma **1895**.
162. Levy & Thomas, Arch. f. exp. Pharm. u. Path., Bd. 35.
163. Konrad, Arch. f. Gynäk., **1908**.
164. Roger, C. r. soc. biol., **1889**.
165. Penzo, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10.
166. Besson, Ann. Pasteur, **1895**.
167. Kedrowski, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20.
168. Sack, Monatsschr. Ohrenheilk., **1904**.
169. Lublinski, Berl. klin. Wochenschr., **1908**.
170. Pésina & Horl, Internat. klin. Rundsch., **1894**.
171. G. Michaelis, Berl. klin. Wochenschr., **1910**; Folia Serol., **1911**.
172. Wilkie, Edinburg med. Journ., **1908**.
173. Oelmacher, Journ. of Amer. med. Ass., **1908**.
174. Ortner, Die Lungentuberkulose als Mischinfektion, Wien **1893**.
175. A. Fränkel, Berl. klin. Wochenschr., **1898**.
176. Dorset, Mc Bryde-Bolton, de Schweinitz, Journ. of Infect., diseases **1900**.
178. Hutyra, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1906**, **1907**.
179. Ostertag, Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere, **1907**.

VI.

Erbliche Uebertragung von Infektionskrankheiten.

Von

A. v. Wassermann und **Fr. Keysser**

in Berlin.

Unter erblicher Uebertragung einer Infektion verstehen wir die Uebertragung der Infektionserreger seitens der Eltern auf die Nachkommenschaft vor der Geburt.

Diese Uebertragung ist denkbar seitens der Eltern, indem bereits die Keimzellen, also das Ei oder das Sperma, im Momente der Befruchtung Träger des Infektionserregers sind, und daher die Infektion der Frucht bereits mit dem Augenblicke der Konzeption einsetzt, germinale Infektion, oder seitens der Mutter auf den Fötus mittels des placentaren Kreislaufes, placentare Infektion. Von seiten des Vaters ist noch eine intrauterine Infektion des Fötus denkbar mittels des infizierenden Spermas während der Gravidität. Streng im naturwissenschaftlichen Sinne handelt es sich indessen bei keinen der soeben erwähnten Uebertragungsmodi um eine „Vererbung" von Infektionskrankheiten. Denn die „Vererbung" gewisser physiologischer Eigenschaften ist stets eine Funktion des Chromatins, sei es der Sperma-, sei es der Eizelle. Weder bei der germinalen noch bei der placentaren Uebertragung von Infektionen ist indessen das Chromatin beteiligt, sondern selbst bei dem ersteren Modus gegeschieht die Uebertragung durch Elemente, welche den Keimzellen einfach anhaften, also ihnen fremd sind. Mit Recht heben Hansen[1] und Lubarsch[2] diesen Unterschied hervor, und der letztere Autor schlägt deshalb vor, die placentare Uebertragung einer Infektion als eine Metastase in einen fremden Organismus, die germinale Uebertragung dagegen „als eine durch die Keimzelle vermittelte Infektion" zu benennen.

Jedenfalls müssen wir also im folgenden diese beiden Arten der erblichen Infektionsübertragung scharf auseinanderhalten.

Die hereditäre Uebertragung von Infektionskrankheiten nimmt seit alters einen breiten Raum in dem Denken der Aerzte und damit in der medizinischen Literatur ein. Während man indessen früher vor der Entdeckung der wichtigsten Infektionserreger und der Methoden ihres Studiums durch R. Koch bezüglich der mehr oder minder großen Wichtigkeit der Heredität für die Verbreitung der Infektionskrankheiten zumeist auf spekulative Betrachtungen und statistische Zusammenstellungen angewiesen war, ist dieses Gebiet in

neuerer Zeit der Gegenstand exakter Studien geworden. Ja, wie wir im weiteren Verlaufe dieses Kapitels sehen werden, bedarf gerade dieses Gebiet, d. h. der sichere Nachweis, daß die bei einem Deszendenten gefundenen Infektionserreger in der Tat von dem Aszendenten vor der Geburt übertragen sind, ganz besonders vorsichtiger, geübter Untersuchung und Beurteilung. Mit der einfachen statistischen, von niemand bezweifelten Tatsache, daß gewisse, besonders chronische Infektionskrankheiten die Kinder der an denselben erkrankten Eltern häufiger als diejenigen gesunder Eltern befallen, ist noch kein Beweis für die erbliche Uebertragung der betreffenden Infektion vor der Geburt erbracht, da naturgemäß die Gefahr und Möglichkeit der Kontagion intra vitam bei derartigen Kindern weit größer ist als bei solchen, welche in gesunder Umgebung aufwachsen.

Was zunächst die placentare Uebertragung von Infektionserregern betrifft, so ist dieselbe in zweifelloser Weise in einer Anzahl von Fällen der verschiedensten Infektionen bei Mensch und Tieren festgestellt worden.

Die Bedingungen, unter welchen eine placentare Infektion zustande kommen kann, wurden vielfach experimentell studiert.

Abgesehen von den älteren Untersuchungen bei Milzbrand von Straus & Chamberland[3] waren es besonders die ersten Arbeiten von Baumgarten[4] und M. Wolff[5, 6, 7], welche die umfassende experimentelle Prüfung dieser Frage veranlaßten. Wolff kam auf Grund seiner Experimente mit Milzbrandinfektion an graviden Meerschweinchen und Kaninchen zu dem Schluß, „daß die Placenta, abgesehen von seltenen durch pathologische Veränderungen derselben bedingten Ausnahmefällen, zu allen Zeiten der Schwangerschaft eine unüberschreitbare Schranke für Milzbrandbacillen bildet". Zu den gleichen Resultaten gelangte Wolff bei Versuchen mit Vaccine am Menschen, indem die Kinder von 17 während der Schwangerschaft mit Erfolg geimpften Frauen sich nach der Geburt ausnahmslos für die Vaccineimpfung empfänglich zeigten.

Demgemäß betrachtet Wolff die Placenta als ein im normalen Zustande für Bakterien undurchgängiges Filter, das nur durchlässig wird, wenn es selbst durch die Bakterien geschädigt wird. In dieser Hinsicht legt Wolff besonderen Nachdruck auf Blutungen, welche in das Placentargewebe erfolgen. Der gleichen Ansicht gaben sodann andere Bearbeiter dieser Frage auf Grund ihrer Experimente und Beobachtungen Ausdruck, so Malvoz[8], Rosenblath[9], Eberth[10], Ernst[11], Hildebrandt[12], von welchen die letztgenannten drei Autoren ihre Beobachtungen bei Typhusinfektionen des Menschen machten. Alle diese Forscher nehmen an, daß gröbere Läsionen der Placenta vorhanden sein müssen, um die Uebertragung von Infektionserregern von Mutter auf Frucht zu gestatten.

Besonders ging dies aus den Experimenten von Malvoz hervor. Malvoz bestätigte zunächst in seiner Arbeit die älteren Resultate von Fehling, Ahlfeld, Krukenberg u. a., daß unbelebte feinste Partikelchen wie Tusche, schwefelsaurer Baryt, sowie nicht pathogene Bakterien die Placenta nicht zu durchdringen vermögen. Injizierte er dagegen trächtigen Tieren pathogene Mikroorganismen, so konnte er entsprechend häufiger eine Infektion der Frucht konstatieren, je nachdem die betreffende Bakterienspecies infolge ihrer

biologischen Eigenschaften in der Placenta selbst Gewebsläsionen hervorzubringen vermochte. Dementsprechend konnte er bei Infektionsversuchen mit Hühnercholerabacillen, welche als Erreger einer hämorrhagischen Septikämie in allen Geweben und damit auch in der Placenta Hämorrhagien verursachen, fast konstant den Uebergang der Keime auf die Frucht feststellen. Auch in den Placenten von milzbrandinfizierten Meerschweinchen konnte MALVOZ Blutungen und demgemäß in etwa der Hälfte der Fälle den intrauterinen Uebergang der Milzbrandkeime auf den Fötus beobachten. Im Gegensatze zu den Meerschweinchen zeigten milzbrandinfizierte Kaninchen keine mikroskopisch sichtbaren Veränderungen der Placenta und übereinstimmend damit konnte bei dieser Tierart nur in äußerst seltenen Fällen der Uebergang von Milzbrandbacillen auf den Fötus festgestellt werden.

Im Gegensatz zu diesen Autoren nehmen indessen andere an, daß eine placentare Uebertragung von Infektionserregern möglich sei, ohne daß die Placenta irgendwie nachweislich erkrankt ist.

In dieser Hinsicht ist an erster Stelle BAUMGARTEN zu nennen, der diesen Standpunkt, gestützt auf seine Beobachtungen, mit großem Nachdruck vertritt.

Auch BIRCH-HIRSCHFELD [13, 14] nimmt an, daß Milzbrandbacillen die Placenta, ohne in derselben pathologische Störungen hervorgerufen zu haben, durchdringen können, indem sie aus den Bluträumen der Placenta materna in das Gewebe der Placenta foetalis durchwachsen. Es spielt dabei nach BIRCH-HIRSCHFELD neben der Virulenz des Infektionserregers der anatomische Bau der Placenta, der bei verschiedenen Tierspecies ein verschiedener ist, eine große Rolle. Die Kaninchen- und Ziegenplacenta erleichtert durch ihren Bau den Uebergang von Infektionserregern, die Mäuseplacenta bietet einen weit wirksameren Schutz dagegen. Dementsprechend war auch das experimentelle Resultat. Die menschliche Placenta verhalte sich ihrem Bau nach wie die Kaninchenplacenta, sei daher ungefähr ebenso leicht von Infekitonserregern zu durchdringen wie diese.

Auch LATIS [15] glaubt auf Grund seiner Experimente an graviden Meerschweinchen, daß die Milzbrandbacillen infolge Durchwachsens von Mutter auf den Fötus übergehen können, ohne daß die Placenta dabei sichtbar geschädigt wird. Das gleiche behaupten FREUND & LEVY [16] für den Typhusbacillus auf Grund einer Beobachtung am Menschen.

LUBARSCH [16], der ebenfalls in der Mehrzahl seiner experimentellen Fälle von placentarem Uebergang der Mikroorganismen auf die Frucht Hämorrhagien oder andere nachweisbare Läsionen der Placenta vermißte, steht gleichfalls auf dem Standpunkte, daß pathogene Bakterien die Epithelien und Kapillarräume der Placenta durchwachsen können. Für dieses Vorkommnis ist indessen nach LUBARSCH nicht sowohl der anatomische Bau der Placenta als vielmehr die Menge und Virulenz sowie die Dauer der Einwirkung der in der Placenta vorhandenen Mikroorganismen maßgebend. Das Durchwachsen und damit der Uebergang auf den Fötus beginne erst, wenn sich die Mikroorganismen in den intravillösen Räumen sehr stark vermehrt haben. Deshalb sei entscheidend für den gesamten Vorgang der placentaren Uebertragung die Zeitdauer, welche verfließt von dem ersten Auftreten der Mikroorganismen in der

Placenta bis zum Tode des Muttertieres. Hiermit erklärt Lubarsch auch das verschiedene Verhalten der einzelnen Infektionserreger bezüglich der Häufigkeit des Durchtritts durch die Placenta. Die Milzbrandbacillen treten erst sehr spät, kurz vor dem Tode des Tieres in der Placenta auf und zeigen dortselbst nur eine sehr mäßige Vermehrung, deshalb ist in praxi der placentare Uebergang derselben auf die Frucht ein seltener. Erleichtert wird derselbe allerdings durch etwa stattfindende anatomische Störungen der Placenta. Dagegen siedeln sich Pneumokokken und pyogene Kokken sehr frühzeitig in der Placenta an und vermehren sich gewöhnlich in derselben beträchtlich bis zum Tode des Tieres, deshalb beobachtet man sowohl im Experiment bei Tieren wie in der Praxis beim Menschen (Netter l. c.) weit häufiger einen Uebergang dieser Mikroorganismen auf die Frucht.

Was die Infektionen betrifft, bei welchen beim Menschen eine sichere placentare Uebertragung von Mutter auf Kind beobachtet wurde, so sind diese, abgesehen von Tuberkulose, Lepra und Syphilis, welche wir weiter unten besprechen werden, Milzbrand (Paltauf [17]), Pneumonie (Levy [18], Netter [19], Viti [20]), Typhus (Ehrlich l. c., Ernst l. c., Hildebrand l. c., Chantemesse & Widal, Freund & Levy [21]), pyogene Kokken (Auché [22], zit. nach Roger, Malad. inf. Paris 1902, p. 1222), Variola (Chami [23], s. dort auch Literatur). Nicht sicher scheint uns die Beobachtung von Tizzoni & Cattani [24] über placentare Uebertragung von Cholera asiatica beim Menschen, ebenso die Angaben über angebliche placentare Uebertragung beim Menschen von Scharlach, Masern, Malaria und Gelenkrheumatismus (Baillon, Ferrario, Portier, Vogel, Heine, Rillet & Barthez, Pitres, Aubanais, Schurig, Hoffmann, Russel, Pollack, Schäfer zit. nach Roger l. c.).

Für eine Anzahl anderer Infektionen ist die Möglichkeit der placentaren Uebertragung experimentell erwiesen, so für den Rotz (Löffler [25]), indessen liegen für den Menschen keine Beobachtungen vor. Für Lyssa wird die Möglichkeit der placentaren Uebertragung auf Grund von Experimenten (Perroncito & Carita [26]) behauptet, von Zagari [27] dagegen bestritten.

Wir ersehen sonach aus den soeben angeführten Fällen, daß bei einer großen Anzahl von akuten Infektionen die Möglichkeit der placentaren Uebertragung beim Menschen vorliegt. Indessen sind es immerhin nur wenige Fälle, welche bisher zur Beobachtung kamen, so daß wir dieser Art der Uebertragung in praxi irgendeine bedeutendere Rolle bei der Verbreitung der genannten akuten Infektionen nicht zuschreiben können. Gegenüber dem Faktor der intravitalen Infektion tritt die placentare Uebertragung vollkommen zurück. Es ist dies ohne weiteres klar, denn abgesehen davon, daß, wie wir sahen, der Uebergang der Infektionserreger durch die Placenta stets nur unter gewissen Bedingungen in einem Prozentsatze der Fälle stattfindet, kommt bei den akuten Infektionen noch der Umstand hinzu, daß die Frucht im Verlaufe derselben zumeist abstirbt. In der Tat wurde denn auch von allen Seiten bisher auf die hereditäre Uebertragung akuter Infektionen mehr ein wissenschaftlicher als praktisch epidemiologisch in Betracht kommender Wert gelegt. Anders dagegen steht dies mit der hereditären Uebertragung der chronischen Infektionskrankheiten, Sy-

philis, Lepra und Tuberkulose. Besonders für die Tuberkulose wird von einer sehr großen Anzahl von Forschern und Praktikern der Heredität die allergrößte Bedeutung zugeschrieben. Andere dagegen betrachten diesen Vorgang auch bei dieser Infektion als untergeordneten Faktor für die Verbreitung der Krankheit und ziehen vielmehr hierfür fast ausschließlich die intravitale Kontagion heran. Die Hauptvertreter der letzteren Lehre sind R. Koch und seine Schüler, während auf der anderen Seite in erster Linie Baumgarten und dessen Schüler seit langem durch eine große Reihe von Arbeiten und Beobachtungen der Heredität den breitesten Raum bei der Uebertragung des Tuberkelbacillus einzuräumen suchen. Wir möchten indessen ausdrücklich hier betonen, was vielen Autoren bei der Durchsicht der Literatur offenbar entgangen ist, daß weder Baumgarten die Kontagion der Tuberkulose post partum vollständig leugnet, noch R. Koch auf dem Standpunkt stand, die Möglichkeit jeder hereditären, d. h. placentaren Uebertragung der Tuberkelbacillen in Abrede zu stellen. Nur über die germinale Uebertragung der Tuberkelbacillen (s. unten), sowie überhaupt über die Wichtigkeit und Häufigkeit des hereditären Einflusses bei der Tuberkulose gehen die verschiedenen Ansichten weit auseinander.

Betreffs des Näheren in dieser Beziehung, sowie über die Stellung der Anhänger von Kontagion und andererseits Heredität in der Lehre der Tuberkulose zu den experimentellen und statistischen Untersuchungen vgl. das Kapitel „Tuberkelbacillus". Hier seien nur die Ansichten und Lehren Baumgartens als des wissenschaftlichen Hauptvertreters für die große Bedeutung der Heredität bei der Tuberkulose insoweit gebracht, als es des Verständnisses halber für das folgende nötig ist. Baumgarten [28], [29], [30] nimmt nach seinen und seiner Schüler zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand an, daß die Tuberkulose in der übergroßen Zahl der Fälle auf placentare, resp. germinale (s. unten) Uebertragung des Tuberkelbacillus zurückzuführen sei. — Baumgarten, sowie seine zahlreichen Anhänger, unter denen wir besonders Jousset [31], Haupt [32] und Riffel [33] anführen, sind der Ansicht, daß die erblich übertragenen Tuberkelbacillen nicht sofort oder kurze Zeit nach der Geburt, also innerhalb der ersten Lebensmonate tuberkulöse Veränderungen und Krankheitssymptome stets zu machen brauchen, sondern die ererbte Tuberkulose könne lange Zeit latent bleiben. Mit dieser Latenz der Tuberkulose erklärt Baumgarten die statistische Tatsache, daß die Tuberkulosesterblichkeit nach einem anfänglichen Höhepunkt am Ende des ersten und zweiten Lebensjahres mit Beginn der Pubertät bis ca. zum 30. Lebensjahre von neuem stark in die Höhe steigt. Ballen [34], der über die Frequenz latenter Tuberkulose durch Autopsie oder mit Hilfe von Tuberkulin am Lebenden Untersuchungen anstellte, kommt zu dem Schluß, daß die Häufigkeit der Tuberkulose bei Neugeborenen gleich Null ist, das Maximum zwischen dem 18.—30. Jahr liegt. Baumgarten [35] sowie dessen Schüler Einstein [36] sehen als Ursache für die Häufigkeit der Tuberkulose in der genannten Altersepoche nach der Pubertät das Aufhören des Wachstumswiderstandes, den die erblich übertragenen Tuberkelbacillen während der Zeit des Körperwachstums in den embryonalen und jugendlichen Geweben finden, an. Mit dem beendeten Wachstum höre dieser Widerstand auf, und deshalb beginnen nunmehr die von der Geburt an bereits im Körper latent vor-

handen gewesenen Tuberkelbacillen sich zu vermehren und sichtbare Krankheitserscheinungen zu machen. Diese „Latenz der Tuberkelbacillen“ ist nach Baumgarten für die Gesamtfrage der hereditären Uebertragung der Tuberkulose auch in der Hinsicht von größter Wichtigkeit, als hierdurch „das Ueberspringen von Generationen“ bei der Vererbung der Tuberkulose zustande kommt. Der genannte Forscher hält es nämlich für möglich, daß auch bei latenter Tuberkulose, ohne daß also die Erzeuger manifeste Zeichen einer Erkrankung bieten, die in ihrem Organismus latent befindlichen Tuberkelbacillen auf das Kind übertragen und dort wieder manifest werden. Damit erklärt Baumgarten die Fälle, in welchen Kinder scheinbar gesunder Eltern, deren Großeltern oder noch frühere Generationen aber tuberkulös waren, wieder Tuberkulose zeigen.

Während früher v. Baumgarten und seine Schüler in bezug auf die Möglichkeit eines über viele Jahre sich erstreckenden Latentbleibens der Tuberkelbacillen ziemlich allein stand, hat er wenigstens für diesen Punkt seiner Lehre infolge der in den letzten Jahren entstandenen Kontroverse über den Infektionsweg der Tuberkulose, ob vom Darm oder vom Respirationsapparat her, zahlreiche Anhänger gefunden. Besonders war es v. Behring[37], der mit Nachdruck den Standpunkt vertritt, daß wohl die Tuberkulose nicht erblich übertragen, aber doch fast regelmäßig im Säuglingsalter durch Infektion vom Darm her entspringe und nun lange Zeit latent bleiben könne.

Auch Calmette[38] nähert sich diesem Standpunkt. Auf diese Latenz glaubt ebenfalls Wrashing[39] viele Fälle von Spättuberkulose bei Kindern zurückführen zu müssen. Die Latenz der Tuberkelbacillen wollen Weichselbaum & Barthel[40] auf Grund ihrer Befunde in dem Sinne bewiesen erachten, daß lebende Tuberkelbacillen sich in Organen erhalten können, ohne spezifische Veränderungen hervorzurufen. Während diese Autoren bei genauester anatomischer Untersuchung von Organen der an Masern, Diphtherie oder Scharlach gestorbenen Kinder in keinem einzigen Fall tuberkulöse Veränderungen fanden, gelang es ihnen in acht Fällen, bei Verimpfung der Organe im Tierversuch Tuberkelbacillen nachzuweisen.

Dieser Annahme einer eventuell über Jahrzehnte sich erstreckenden Latenz der Tuberkelbacillen und damit ebensosehr dem Heranziehen dieses hypothetischen Faktors in die Lehre von der Verbreitung der Tuberkulose widersprechen indessen zahlreiche Autoren. Und zwar nicht nur Forscher, welche der hereditären Uebertragung des Tuberkelbacillus im Vergleiche zur Kontagion keine besondere Wichtigkeit einräumen, wie Hauser[41], Cornet[42], Auché & Chambrelent[43], Mosny[44] u. a., sondern auch Forscher wie Gärtner, welcher die erbliche, das heißt allerdings ausschließlich placentare Uebertragung der Tuberkelbacillen als ein „recht häufiges“ Vorkommnis erachtet und ebenso Leudet[45]. Besonders Hauser weist darauf hin, daß der gewöhnlich sehr bösartige Verlauf der Tuberkulose im frühesten Kindesalter durchaus gegen die Annahme eines Widerstandes, den die Tuberkelbacillen seitens des jungen Gewebes finden, und wie ihn die „Latenz“ fordert, spreche, und stützt sich hierbei auf ausgedehnte Untersuchungen, die sich auf 1800 tuberkulöse Leichen beziehen. Nach diesen, von einem Schüler Hausers, Schmidt[46], veröffentlichten Ergebnissen findet sich indurierende also langsamer propagierende Tuberkulose im Kindesalter bis zu 10 Jahren in $^1/_2$ Proz.

der Fälle, jenseits dieser Altersgrenze aber bei über 27 Proz. der Fälle. Auch AUCHÉ & CHAMBRELENT (l. c.) betonen, daß bei den bisher bekannten sicheren Fällen von placentarer Uebertragung der Tuberkelbacillen beim Menschen (s. unten) in den Früchten fast ausnahmslos sehr zahlreiche Tuberkelbacillen gefunden worden seien. Die Annahme, daß fötale oder jugendliche Gewebe ein schlechter Nährboden für die Tuberkelbacillen seien, werde demnach durch die Tatsachen nicht gestützt. Und weiterhin weist GÄRTNER (l. c.) rechnerisch auf die Unwahrscheinlichkeit hin, daß, selbst die Möglichkeit einer Latenz von Tuberkelbacillen im BAUMGARTENschen Sinne zugegeben, von diesen wenigen latenten Tuberkelbacillen einige gerade so häufig stets auf den Fötus übertragen werden sollen. „Wenn die fötale Infektion so leicht wäre, dann müßte jede Mutter mit aperter Phthise nur infizierte Kinder gebären, und das wird für den Menschen niemand behaupten." GÄRTNER kommt daher zu dem Schlusse, „man wird entschieden eher das Richtige treffen, wenn man die Anschauung von der fötalen Infektion bei latenter Tuberkulose fallen läßt, als wenn man sie beibehält". In der Tat ist die Möglichkeit oder gar das häufigere Vorkommen der placentaren Uebertragung von Tuberkelbacillen bei latenter Tuberkulose der Mutter in keinem einzigen Falle bisher bewiesen, so daß wir sie vorläufig als hypothetisch ansehen müssen. Auch der Ansicht, daß der jugendliche, im Wachstum befindliche Organismus der Ausbreitung und Tätigkeit der Tuberkelbacillen einen besonderen Widerstand entgegensetze, so daß diese infolgedessen jahrelang latent bleiben, können wir uns auf Grund eigener[47], sowie der seitens H. KOSSEL[48] auf der Krankenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten gemachten Erfahrungen nicht anschließen. Vielmehr stimmen unsere dortselbst gesammelten Erfahrungen mit denen derjenigen Autoren überein, welche gerade für das früheste Kindesalter eine ganz besondere Neigung der Tuberkulose zu progredientem disseminierten Verlaufe feststellen. Diese gesteigerte Empfindlichkeit der Säuglinge gegenüber den Tuberkelbacillen führt RIETSCHEL[49] auf den Mangel an spezifischen Antikörpern, SITZENFREY[50] auf die Anwesenheit von „Tuberkulose-Aggressinen" zurück.

Betrachten wir nunmehr die tatsächlichen Beobachtungen, welche betreffs der placentaren Uebertragung der Tuberkelbacillen vorliegen, so wurde vor allem dieser Frage experimentell vielfach näher getreten.

Die ersten Versuche in dieser Richtung, an tuberkulösen graviden Tieren, zumeist Meerschweinchen und Kaninchen, ausgeführt, von LANDOUZY & MARTIN[51], KOUBASSOFF[52], DE RENZI[53], CAVAGNIS[54], welche teils positive, teils negative Resultate ergaben, leiden noch unter einer zu wenig einwandsfreien Versuchstechnik, so daß ihre Ergebnisse einer strengen Kritik nicht standhalten.

GRANCHER & STRAUSS[55] brachten die Organteile von zwei Föten, die tuberkulösen Meerschweinchen entstammten, sowie eines menschlichen Fötus von hochgradig tuberkulöser Mutter in die Peritonealhöhle gesunder Meerschweinchen; alle Tiere bleiben gesund.

LEYDEN[56] hatte das gleiche negative Resultat bei einem menschlichen und einem Meerschweinchenfötus tuberkulöser Mütter.

VIGNAL[57] verimpfte Stücke zahlreicher menschlicher Föten von tuberkulösen Müttern auf Meerschweinchen, die Impftiere blieben gesund.

Max Wolff[58] untersuchte 42 Föten von tuberkulösen Kaninchen und Meerschweinchen mikroskopisch auf das Vorhandensein von tuberkulösen Veränderungen und Tuberkelbacillen, er konnte indessen bei denselben ebensowenig wie bei drei menschlichen Föten von an Tuberkulose gestorbenen Müttern Tuberkelbacillen nachweisen. Dagegen erhielt er zweimal positiven Befund, als er die Lebern zweier von einer tuberkulösen Mutter frisch geworfener Meerschweinchen intraperitoneal auf Meerschweinchen verimpfte. Beide Impftiere erkrankten an Peritonealtuberkulose.

Grancher[59] verimpfte die Organteile der gleich nach der Geburt getöteten Jungen von neun tuberkulösen Meerschweinchen auf frische Meerschweinchen, ohne daß eines der geimpften Tiere an Tuberkulose erkrankte.

Die teilweise positiven Ergebnisse Galtiers[60] sind nicht vollständig einwandsfrei, da es sich bei den Jungen um eine Säugungstuberkulose gehandelt haben kann.

Ueber sehr einwandfreie Versuche berichtet Sanchez-Toledo[61]. Er infizierte trächtige Meerschweinchen mit Tuberkelbacillen, und zwar fünfzehn intravenös (warfen 35 Junge), elf intrapleural (warfen 17 Junge), neun subkutan (warfen 13 Junge). Er untersuchte sodann von den Jungen sofort nach der Geburt Milz- und Leberausstriche mikroskopisch, ferner alle Organe in mikroskopischen gefärbten Schnitten, weiter legte er von Milz und Leber Kulturen an, endlich injizierte er die mit fötalem Herzblute zu Brei verriebene Milz oder einen Teil der Leber in die Bauchhöhle gesunder Meerschweinchen. Bei keinem der 65 Jungen ließ sich indessen auf diese Weise Tuberkulose nachweisen. Die in gleicher Weise und in großem Maßstabe durchgeführten neuesten Untersuchungen von Cornet[62] führten zu dem gleichen Resultat.

Auch die experimentellen Versuche Baumgartens (l. c.) fielen bis auf einen zweifelhaften Fall negativ aus.

Die experimentellen Arbeiten von d'Arrigo[63] über den gleichen Gegenstand erscheinen nicht sehr einwandsfrei, da dieser Autor fortwährend von „Sporen" der Tuberkelbacillen spricht.

Sehr ausführlich und unter den größten Kautelen bearbeitete Gärtner[64] die Frage der erblichen Uebertragung der Tuberkelbacillen auf experimentellem Wege. Gärtner infizierte in der ersten Versuchsreihe Mäuse intraperitoneal mit Tuberkelbacillen. Von diesen Tieren erhielt er 19 Würfe, unter welchen zwei bei der Verimpfung auf Meerschweinchen positives Resultat ergaben. In einer zweiten Versuchsreihe suchte Gärtner bei den Muttertieren, Kaninchen, durch intravenöse Injektion von Tuberkelbacillen das Bild der akuten Miliartuberkulose zu erzielen. Im ganzen wurden 10 Kaninchen derart behandelt, welche 51 Früchte lieferten. Zwischen Infektion und Geburt lagen 4—17 Tage. Das Ergebnis war, daß unter den 51 Föten sich bei 5 durch intraperitoneales Verimpfen auf Meerschweinchen Tuberkelbacillen nachweisen ließen.

In einer dritten Versuchsreihe suchte Gärtner das Bild der chronischen Allgemeintuberkulose infolge primärer Lungentuberkulose, wie wir es beim Menschen in vorgeschrittenen Fällen zumeist sehen, nachzuahmen. Bei dieser Versuchsreihe wurden ausschließlich Mäuse verwendet, denen einige Tropfen einer Tuberkelbacillen-Aufschwem-

mung in die Trachea gespritzt wurden. Bei dieser Versuchsanordnung erhielt Gärtner unter 57 Versuchen acht positive Resultate, bei denen in den Organen der Früchte Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden*). Die Geburt der infizierten Früchte geschah 56, 60, 79, 82, 176, 184, 188 und 250 Tage vor dem Tode der infizierten Mutter.

Zum Nachweise der Tuberkelbacillen in den Früchten ging Gärtner in sehr einwandsfreier Weise vor. Die Föten resp. Jungen wurden sofort in lebhaft siedendes Wasser getaucht, Luft- und Speiseröhre mit ausgeglühten Instrumenten entfernt, ebenso nach Umschneidung des Afters der gesamte Darmkanal mit dem Magen herausgezogen.

Die Maul- und Rachenschleimhaut wurde mittels glühender Pinzette verbrannt. Die so präparierten Tiere wurden alsdann in sterilisiertem Mörser verrieben und je nach der Größe der Föten die gesamte fein verteilte Masse ein bis drei Meerschweinchen in die Bauchhöhle gespritzt.

Gärtner kommt auf Grund der obigen Versuchsergebnisse zu dem Schluß, daß bei vielen Tieren, Mäusen, Kaninchen und wohl auch dem Menschen Tuberkelbacillen recht oft von der Mutter auf die Frucht übergehen.

Inwiefern diese Annahme für den Menschen auf Grund der bisherigen Befunde zutrifft, werden wir alsbald besprechen. Vor allem möchten wir indessen hier bemerken, daß die direkte Uebertragung der Gärtnerschen Versuchsresultate auf die beim Menschen unter natürlichen Verhältnissen vorliegenden Umstände uns deshalb nicht erlaubt erscheint, da bei den Gärtnerschen Versuchen Angaben über die allgemeine Ausbreitung der Tuberkulose bei den intratracheal geimpften Mäusen, sowie insbesondere darüber fehlen, ob die Placenten der infizierten Tiere erkrankt waren, oder nicht. Besonders das Fehlen der letzteren Untersuchungen ist ein Hinderungsgrund, die erhaltenen Resultate für die menschliche Pathologie ohne weiteres zu verwerten.

In der Tat erhielt Hauser[41], der in einer sehr ausführlichen Arbeit, welche auch die bis 1898 vorhandene Literatur vollständig enthält, die erbliche Uebertragung der Tuberkelbacillen an Kaninchen und Meerschweinchen experimentell prüfte, mit Ausnahme eines einzigen zweifelhaften positiven Resultates nur negative Befunde. Hauser erzielte durch Einbringen eines von frischen Leichen gewonnenen Tuberkels in den oberen Thoraxraum von Meerschweinchen eine längere Zeit auf Lungen und Pleura lokalisierte Tuberkulose, paßte also auf diese Weise möglichst die Verhältnisse denen beim Menschen an.

---

*) Gärtner selbst rechnet in dieser Versuchsreihe 77 Proz. positive Erfolge aus, da er 53 Mäuseversuche, welche nur ein einziges positives Resultat ergeben hatten, nicht mitzählt. Die 53 Mäuse waren bereits einmal vorher mit abgetöteten Tuberkelbacillen geimpft worden, und Gärtner nimmt an, daß diese vorhergehende Impfung den placentaren Uebergang der Tuberkelbacillen erschwert habe. Uns erscheint indessen gerade dieser Versuch den Verhältnissen beim Menschen am nächsten zu kommen, woselbst wir ebenfalls fast stets neben frischen auch alte tuberkulöse Gewebsveränderungen finden. Wir haben ihn deshalb bei der obigen Berechnung mitgezählt.

Die Kopulation der infizierten Tiere erfolgte 14—18 Tage nach der Infektion, also zu einer Zeit, wo die Tuberkulose bei den Tieren bereits im Gange ist.

Von den erhaltenen 22 Jungen hatten 7 tuberkulösen Vater und Mutter, 3 stammten von tuberkulöser Mutter und gesundem Vater, 12 von tuberkulösem Vater und gesundem Muttertier. Die Tiere wurden 4 bis 32 Monate am Leben gelassen, um der angeborenen Tuberkulose Zeit zur eventuellen Entwicklung zu lassen.

Nur ein einziges dieser 22 Tiere zeigte indessen nach längerer Zeit Tuberkulose, und zwar ein Tier, welches nur väterlicherseits belastet war. Dem ganzen Befunde nach handelte es sich dabei nach Hauser um eine während des Lebens akquirierte Fütterungstuberkulose. Diese Resultate stimmen mit den von Jäckh[65] und Gärtner (l. c.) bei der gleichen Versuchsanordnung erhaltenen überein. Dagegen entwickelte sich in den ersten Versuchen Bernheims[66] bei denjenigen Tieren, welche von Müttern mit schwerster Infektion und Placentartuberkulose stammten, trotz der Trennung bei längerem Lebenlassen ausnahmslos Tuberkulose.

Fassen wir sonach die bisherigen experimentellen Resultate zusammen, so ergibt sich hieraus folgendes:

Es kommt zweifellos eine erbliche Uebertragung der Tuberkelbacillen vonseiten der Mutter vor, und zwar auf dem Wege des Placentarkreislaufes. Indessen finden wir dies nur bei schwerer ausgebreiteter Tuberkulose der Mutter und auch in diesen Fällen bei höchstens 10 Proz. der Nachkommen (Gärtnersche Versuche).

Mit diesen experimentellen Resultaten stimmen die beim Menschen bisher erhobenen Befunde über die placentare Uebertragung der Tuberkulose vollständig überein, sofern wir an die bisher publizierten Fälle die nötige kritische Sonde anlegen. Denn, wie schon eingangs erwähnt, bedarf gerade der Tuberkelbacillennachweis in Föten resp. Neugeborenen, sowie das Urteil, ob es sich um eine kongenitale Tuberkulose handelt, ganz besonderer Vorsicht.

In dieser Hinsicht ist und bleibt das sicherste Verfahren, wie A. Wassermann (l. c., Nr. 47) hervorgehoben hat, der mikroskopische Nachweis der Tuberkelbacillen im Gewebe. Weit unsicherer, da Fehlerquellen besonders in den Händen ungeübterer Untersucher dabei sehr leicht unterlaufen, ist der Nachweis von Tuberkelbacillen in fötalen Organen durch Verimpfen derselben auf Meerschweinchen. Die Verbreitung von Tuberkelbacillen in Laboratorien, in welchen viele Versuche über Tuberkulose gemacht werden, ist eine so große, daß die Möglichkeit zur unfreiwilligen Uebertragung derselben bei Tierversuchen eine sehr leichte ist, ja daß sogar in den Tierställen derartiger Laboratorien ein nicht unbeträchtlicher Prozentsatz der höchst empfindlichen Meerschweinchen an Spontantuberkulose erkrankt.

Daher muß vor allem gefordert werden, daß bei solchen Experimenten mit der peinlichsten Vorsicht vorgegangen wird, daß ferner nicht nur ein oder zwei Meerschweinchen in den Versuch gezogen werden, sondern eine größere Zahl dieser Tiere. Weiterhin müssen die geimpften Tiere innerhalb einer bestimmten Zeit nach der Impfung eingehen, und endlich muß der Befund ein

für die betreffende Impftuberkulose typischer sein, d. h. die ältesten und stärksten tuberkulösen Veränderungen müssen in der Umgebung der Impfstelle gefunden werden. HAUSER (l. c.) stellt ferner, wie mir scheint mit Recht, die Forderung, daß die zur Untersuchung gelangende Frucht kein längeres postuterines Leben als drei Wochen gehabt haben darf, da bei älteren Neugeborenen selbst in Fällen des gelungenen Bacillennachweises und tuberkulöser Veränderungen eine intravitale Kontagion nicht mehr mit Sicherheit auszuschließen ist. In der Tat berichtet STRAUS[67] über ein Kind von 3 Wochen, dessen Eltern nachgewiesenermaßen tuberkulosefrei waren, und das nach dieser kurzen Lebensdauer bereits ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen in den inneren Organen hatte, die also, angesichts der Gesundheit der Eltern, nur durch Kontagion entstanden sein konnten. Daß diejenigen Fälle, in denen der Nachweis der Tuberkelbacillen überhaupt nicht geführt wurde, sondern einfach nur mikroskopisch das Vorhandensein von „Käse" oder „Knötchen" notiert wurde, nach keiner Richtung hin einen beweisenden Wert haben, versteht sich von selbst.

Legen wir diesen hier auseinandergesetzten kritischen Maßstab an die bisher in der Literatur bekannt gegebenen Fälle von kongenitaler Tuberkulose an, so sind als sichere Fälle von kongenitaler Tuberkulose beim Menschen folgende zu verzeichnen, wobei wir der sehr sorgfältigen Zusammenstellung von LEBKÜCHNER[68] folgen.

I. Fälle von sicherer, gleich bei der Geburt konstatierter Tuberkulose oder tuberkulöser Infektion.

a) Durch Nachweis der Tuberkelbacillen im Gewebe.

SCHMORL & BIRCH-HIRSCHFELD[69].
LEHMANN[70].
SCHMORL & KOCKEL[71].
SCHMORL & KOCKEL (l. c.).
AVIRAGUET[72].
THIERCELIN & LONDE[73].
BUGGE[74].

b) Durch Impfversuche Tuberkelbacillen nachgewiesen.

LANDOUZY[75].

II. Fälle von sicherer, aber erst in den ersten Lebenswochen konstatierter kongenitaler Tuberkulose mit mikroskopischem Tuberkelbacillennachweis.

RINDFLEISCH[76] (8-täg. Kind).
SABOURAUD[77] (11-täg. Kind).
SCHMORL & KOCKEL (l. c.), (12-täg. Kind).
HONL (15-täg. Kind).

LEBKÜCHNER (l. c.), welcher nicht so strenge Bedingungen, wie die oben erwähnten, stellt, kommt unter 115 veröffentlichten Fällen zu 18 sicheren, ebenso HAUSER (l. c.), AUCHÉ & CHAMBRELENT (l. c.) ungefähr zu der gleichen Anzahl, zu 20.

Seit der LEBKÜCHNERschen Arbeit ist noch eine Anzahl anderer Fälle veröffentlicht, die wir hier, soweit wir die Literatur überblicken, nachtragen.

Veszpremis[78] berichtet über einen Todesfall einer Wöchnerin an Miliartuberkulose. Das ausgetragene Kind starb 37 Tage nach der Geburt. Die Sektion ergab verkäste Tuberkelherde an der Leberpforte und in der Leber, in Lunge, Leber und Milz Miliartuberkel.

Warthin & Cowie[79] fanden in der Placenta einer im 7. Monat an Tuberkulose gestorbenen Graviden Tuberkelbacillen, bei der histologischen Untersuchung der Organe des Fötus waren keine Tuberkelbacillen nachzuweisen, dagegen fanden sich solche in den Thromben der Lebervene.

Hamburger[80] fand in den Drüsen eines 7 Wochen post partum gestorbenen Säuglinges tuberkulöse Veränderungen und Tuberkelbacillen. Die Mutter war 6 Wochen post partum an Tuberkulose gestorben. Einen ähnlichen Fall teilt Stöckel[81] mit, in dem auch die Nabelgefäße sich tuberkulös erwiesen.

Honjiou[82] beschreibt einen Sektionsfall eines 5 Monate alten Fötus, dessen Mutter an Lungen- und Darmtuberkulose nebst allgemeiner Miliartuberkulose zugrunde gegangen war. Die retroperitonealen Lymphdrüsen des Fötus zeigten Reiskorngröße; sowohl histologisch wie im Tierversuch wurden Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Courmont & Chalier[83] konnten im Blut eines 5 Monate alten Fötus Tuberkelbacillen nachweisen, die schwer tuberkulöse Mutter starb kurz nach dem Abort. Der Genitalapparat der Mutter war histologisch frei von Tuberkulose, ebenfalls sämtliche Organe des Fötus. Courmont & Chalier glauben deshalb, daß es sich um eine agonale Infektion des Fötus gehandelt habe.

Weitere Fälle von Tuberkulose des Fötus bei bestehender schwerer Tuberkulose der Puerpera teilen ferner Bernard[84], Lobenstine[85], Wollstein[86] mit (zit. nach Beitzke; wir verweisen auf das ausführliche Sammelreferat von Beitzke in „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie von Lubarsch-Ostertag, daselbst vollständiges Verzeichnis der einschlägigen Literatur bis 1910).

Vorstehende Fälle sind die bisher in der Literatur auffindbaren, bei welchen wir, vielleicht mit Ausnahme des Falles Landouzy, den intrauterinen Uebergang von Tuberkelbacillen als sicher beim Menschen bezeichnen dürfen. Jedenfalls ersehen wir aber aus diesen Zahlen, daß angesichts der ungeheuren Zahl mit Tuberkulose behafteter Frauen, welche gravide werden, die Fälle von sicherer kongenitaler Tuberkulose beim Menschen wohl eine hohe wissenschaftliche, aber keineswegs eine praktische Bedeutung für die Verbreitung der Tuberkulose beanspruchen können. Fälle von kongenitaler placentarer Tuberkulose kommen jedenfalls beim Menschen, wenn auch selten, vor.

Dies ist um so überraschender als nach Schmorl[87], der unter 20 Placenten von tuberkulösen Frauen 9 tuberkulös fand, die Beteiligung der Placenta an dem tuberkulösen Prozeß nicht so selten zu sein scheint. Nach Schmorl & Geipel[88] findet sich die Tuberkulose der Placenta nicht nur am Ende, sondern auch im Anfangsstadium der Gravidität, die Bacillen lokalisieren sich in den intravillösen Räumen und Zotten in den früheren Stadien in der Decidua basalis, die Infektion der Placenta erfolgt erst sekundär.

Auch Benecke & Kürbitz[89] äußern im Anschluß an die Beschreibung eines Falles von Tuberkulose der Placentarstelle ihre Ansicht dahin, daß Placentartuberkulose in einem verhältnismäßig hohen

Prozentsatz anzutreffen sei, daß indes der Fötus und Neugeborene eine hohe Widerstandskraft gegen eine nicht zu virulente Infektion besitze, während unter geeigneten Umständen die Tuberkulose sich im fötalen Körper entwickeln könne. SITZENFREY[90] sucht unter Zugrundelegung der BAILschen Aggressintheorie zu erweisen, wie das Kind je nach dem zeitlichen Uebergang von Aggressin, Toxin und Bacillen entweder gegen Tuberkulose immunisiert oder im Gegenteil dafür disponiert wird.

Ueber die Häufigkeit der intrauterinen Infektion läßt sich nach SITZENFREY noch keine auch nur annähernd genaue Zahlenangabe machen, für die germinale Infektion liege ein Beweis bisher nicht vor.

Nach SEITZ[91] und HENKE[92] kann Tuberkulose der Placenta bestehen, ohne daß dadurch der Fötus infiziert werde.

Betrachten wir die obigen Fälle kongenitaler placentarer Tuberkulose näher, so finden wir, soweit Untersuchungen darauf gerichtet wurden, daß die hauptsächlichsten tuberkulösen Veränderungen resp. die Fundstätte der Tuberkelbacillen *die Leber und deren regionale Lymphdrüsen und Gefäße* sind, also diejenige Körperregion des Fötus, zu welcher das placentare Blut zuerst gelangt. *Das primäre Befallensein der Leber und Nachbarorgane ist demnach charakteristisch für die kongenitale Tuberkulose*, ein Beweis, daß der Uebergang der Tuberkelbacillen in den fötalen Kreislauf ausschließlich auf dem placentaren Wege erfolgt.

BAUMGARTEN (l. c.) nimmt dagegen an, daß die kongenital übertragenen Tuberkelbacillen von der Blutbahn aus durch *hämatogene Infektion* auch primär in die kindliche Lunge und Bronchialdrüsen kommen können — eine Annahme, bei der ihm v. BEHRING (l. c.), wenigstens was die hämatogene Möglichkeit der Ansiedelung in den Lungen betrifft, beistimmt — so daß also auch solche Fälle, in welchen wir eine primäre Lungen- oder Bronchialdrüsentuberkulose finden, nach BAUMGARTEN kongenital entstanden sein können.

Auch WRASHING (l. c.) vertritt den Standpunkt der hämatogenen Infektion. Die Gravidität begünstige das Eindringen von Tuberkelbacillen in den Kreislauf und von da in die Placenta-Sinus. Die Placenta zeige keine spezifische Immunität und könne tuberkulös erkranken. Tuberkelbacillen können durch den placentaren Kreislauf in den fötalen eindringen und dort ansässig werden. WRASHING glaubt, daß viele Fälle von latenter Tuberkulose bei Kindern auf Placentarinfektion zurückzuführen seien.

Fragen wir uns, wie in den obigen Fällen die Tuberkulose der Eltern beschaffen war, so ist *in sämtlichen Fällen nur Tuberkulose der Mutter angegeben*, und zwar handelte es sich, soweit Angaben vorliegen, *ausschließlich um schwerste, fortgeschrittenste Fälle von Tuberkulose*, an welcher die betreffenden Mütter fast ausnahmslos noch während der Schwangerschaft oder kurz nach dem Geburtsakt gestorben sind. Der Uebergang auf den Fötus scheint, soweit Untersuchungen in den betreffenden Fällen darauf gerichtet wurden, nur vorzukommen, *wenn auch die Placenta Sitz von Tuberkulose ist. Es ist also beim Menschen bisher ausschließlich in wenigen Fällen vorgeschrittenster Tuberkulose der Mutter ein Uebergang von Tuberkelbacillen in den fötalen Kreislauf beobachtet worden.*

Bei der Tuberkulose der Rinder scheint dieses Vorkommnis etwas häufiger zu sein.

Wir verweisen in dieser Hinsicht auf die sehr verdienstvollen Zusammenstellungen von Klepp[93]. Bis zum Jahre 1898 lagen nach Hauser (l. c.) ca. 60 Fälle vor, in denen bei Kälbern angeborene Tuberkulose konstatiert war. Nach Klepp sind indessen nur 0,64 Proz. der von tuberkulösen Kühen stammenden Kälber mit angeborener Tuberkulose behaftet. Nach Albien[94] schwankt die Statistik der Schlachthöfe verschiedener Städte zwischen 0,15—0,72 Proz. Auch hier ist das Charakteristikum der kongenitalen Tuberkulose die primäre Erkrankung der Leber und der portalen Lymphdrüsen.

Auch für die Lepra wurde früher der erblichen Uebertragung die größte Rolle bei der Verbreitung der Krankheit zugeschrieben (Danielssen, Bökh, Bälz, Zambacco Pascha[95]), ohne daß aber tatsächliche Untersuchungsbeweise dafür vorlagen.

Neuerdings vertritt Zambacco Pascha[96] in einer zusammenfassenden Abhandlung wiederum den Standpunkt, daß die Lepra durch erbliche Uebertragung verbreitet werde. Kinder lepröser Eltern wurden trotz Verhütung einer Ansteckungsmöglichkeit später leprös. Die Lepra trete nur ausnahmsweise bei oder kurz nach der Geburt zutage, sondern gewöhnlich bei Beginn der Pubertät. Gesunde Mütter, die von einem leprösen Vater geschwängert wurden, brachten lepröse Kinder zur Welt, waren selbst aber immun, andererseits waren die Kinder von lepröser Mutter und gesundem Vater ihrerseits immun. Besonders durch die eingehenden Studien v. Dürings[97] ist indessen auch für diese Krankheit gezeigt und durch die praktischen Erfolge der Isolierung in Leprosorien als richtig bewiesen, daß die in einzelnen Fällen vielleicht vorkommende hereditäre Uebertragung neben der intravitalen Kontagion praktisch nicht in das Gewicht fällt (vgl. Hellat l. c.). Diese Kontagiositätslehre hat eine wichtige Stütze gefunden durch die Beobachtung, daß die Leprabacillen in ca. 50 Proz. aller Leprakranken in Nasenschleim sich finden. Nach Jeanselme[99], Sticker[100] u. a. soll hauptsächlich der bacillenhaltige Nasenschleim die lepröse Ansteckung vermitteln und die Eingangspforte der leprösen Infektion sein.

Im Gegensatze hierzu kommt dagegen der hereditären placentaren Uebertragung bei der Syphilis eine große praktische Bedeutung zu.

Während sich noch vor wenigen Jahren die Frage der erblichen Uebertragung der Syphilis dem Experiment nicht zugänglich erwies und daher in keiner Art und Weise geklärt war, ist dies durch die Entdeckung der Spirochaeta pallida, ferner durch die Möglichkeit der Uebertragung der Syphilis auf Tiere und durch Entdeckung der Serodiagnostik anders geworden. Um das Hauptsächlichste der Forschungsergebnisse dieser Krankheit, soweit die erbliche Uebertragung in Frage kommt, vorwegzunehmen, können wir sagen, daß heute für das Collesche und Prophetasche Gesetz, wonach der luetische Vater direkt das Ei infizieren kann — also eine germinative Infektion bei Lues vorkomme —, ohne daß die Mutter dabei selbst erkrankt, diese vielmehr durch Uebertragung der im Embryo produzierten Antikörper immun werde, keine Stütze mehr besteht.

Vielmehr haben besonders die serodiagnostischen Untersuchungen an Schwangeren und Kreißenden ergeben — worauf übrigens schon die sorgfältigen klinischen Untersuchungen MATZENAUERS[105] hinwiesen — daß, wenn ein syphilitisches Kind geboren wird, regelmäßig auch die Mutter positive WASSERMANNsche Reaktion ergibt, ganz gleichgültig, ob die Mutter Krankheitssymptome hat oder nicht, daß somit die angebliche nach dem COLLEschen Gesetz bestehende Immunität der Mutter nichts weiter als eine latente Infektion (KNÖPFELMACHER-LEHNDORFF[102], BRUCK[103], BAISCH[104], BAUER[105], OPITZ[106]) ist.

Wir müssen demnach auch für die Lues heute annehmen, daß eine germinative Infektion seitens des Vaters nicht vorkommt, daß vielmehr der Vater die Mutter infiziert und von dieser dann placentar die Spirochäten auf den Fötus übergehen. Daß die angebliche Immunität der Kinder, die von syphilitischen Müttern geboren werden, (PROPHETAsches Gesetz), ebenfalls nur eine latente Infektion ist, erschien auf Grund der kritischen Arbeiten MATZENAUERS (l. c.) und PFAUNDLERS[107] — der sich besonders gegen die unerwiesene Annahme einer Uebertragung der Antikörper durch die Placenta wendet —, sehr wahrscheinlich und wurde durch die serodiagnostische Methode bewiesen. So berichten BAUER (l. c.), BAR und DAUNAY[108], HALBERSTÄDTER, MÜLLER & REICHER[109] und WECHSELMANN[110], daß die Blutuntersuchung von Kindern syphilitischer Mütter stets sofort oder einige Wochen nach der Geburt positive WASSERMANNsche Reaktion ergibt, und WECHSELMANN (l. c.) erbrachte den Beweis, daß die WASSERMANNsche Reaktion gesondert von Mutter und Kind erzeugt wird und einen Ausdruck für verschiedene Stadien der Syphilis, in welcher sich Mutter und Kind bei der Geburt befinden, darstellt. Für den Durchtritt der Spirochaeta pallida liegen heute bereits zahlreiche Beweise vor, so konnte PAASCHEN[111], SIMMONDS[112], MENETIER-DUVAL[113], NATTEN LARRIER & BRINDEAU[114], WALLICH & LEVADITI[115], VERSÉ[116], HÜBSCHMANN[117] u. a. in Placenta und Nabelschnur syphilitischer Kinder Spirochäten nachweisen.

MOHN[118] fand in fast 70 Proz. von Fällen mit Syphilis der Eltern Spirochäten in der Nachgeburt, in der Nabelschnur in ca. 50 Proz. Offenbar die günstigsten Bedingungen bietet der Fötus selbst den Spirochäten, denn man findet bei Erwachsenen nie derartige Massen von Spirochäten, wie in den Organen syphilitischer Föten. Wie bei der Tuberkulose erweist sich die Leber der Föten als Prädilektionsstelle. Indes scheint in einer Hinsicht, soweit es die bisherigen erst in den letzten Jahren ermöglichten exakten Untersuchungen betreffs der hereditären Uebertragung der Lues zulassen, sich die Lues von der Tuberkulose zu unterscheiden. Während nämlich, wie wir bereits gesehen haben, bei Tuberkulose ein Uebergang der Bacillen in die Placenta nur bei sehr vorgeschrittenen floriden Fällen vorkommt, scheinen selbst bei latenter Lues die bis dahin keine manifesten klinischen Symptome hervorrufenden Spirochäten mit Vorliebe in die durch den Eintritt der Schwangerschaft erhöhte Tätigkeit entfaltenden Organe einzudringen und sich darin zu vermehren.

Dafür haben wir einen Beweis in der von OLUF THOMSEN[119] zuerst berichteten Tatsache, daß bei latenter Syphilis, die so schwach ist, daß selbst das Blutserum nur schwache WASSERMANNsche Re-

aktion gibt, das Colostrum der Brustdrüse stark positiv reagiert. Besonders praktisch bedeutungsvoll ist der von Massone[120] erhobene Befund, daß das in der Placenta enthaltene Serum öfter und stärker die positive Wassermannsche Reaktion ergibt als das übrige Serum der latent infizierten Frauen. Da nun diese positive Reaktion sicher auf eine Tätigkeit der Spirochäten zurückzuführen ist, so ist damit bewiesen, daß in diesen Organen auch bei ganz latenter Syphilis sich Spirochäten in aktiver Lebenstätigkeit befinden. Diese Annahme, die durch die gleichzeitig mikroskopisch angestellten Untersuchungen direkt bewiesen wird, erklärt uns auch die große Häufigkeit der hereditären Uebertragung der Syphilis im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten, besonders der Tuberkulose. Das experimentelle Studium der hereditären Uebertragung der Syphilis am Tier ist erst im Beginn; bisher liegt nur eine Beobachtung an Kaninchen von Uhlenhuth[121] vor, wonach ein von einer syphilitschen Mutter geworfenes Junges typische Syphiliserscheinungen (Spirochäten im Hoden) aufwies.

Wenden wir uns nunmehr zu der Besprechung der **germinalen Uebertragung** von Infektionserregern seitens der Aszendenten auf die Deszendenten, so dreht sich der Widerstreit der Meinungen über ihre Möglichkeit und praktische Wichtigkeit auch hier wiederum fast ausschließlich um die beim Menschen chronisch verlaufenden Infektionen und speziell wieder um die Tuberkulose. Denn es liegt in der Sache begründet, daß bei akuten allgemeinen Infektionen praktisch wohl kaum der Fall eintreten dürfte, daß eine Befruchtung gerade im Stadium der akuten Infektion sich vollzieht, also zu der Zeit, woselbst Ei oder Samen Träger des betreffenden Infektionserregers sein könnten.

In der Tat liegen für die akuten Infektionen in der Literatur hierfür keine Angaben vor.

Eine um so größere praktische Wichtigkeit schreibt dagegen, wie schon gesagt, Baumgarten der germinalen Uebertragung für die Verbreitung der Tuberkulose zu. Die Anschauungen Baumgartens über die germinale Uebertragung des Tuberkelbacillus wurden besonders von Jousset (l. c.), Riffel (l. c.) und Haupt (l. c.) statistisch unterstützt, indessen auch in den weiteren ärztlichen Kreisen hat die Lehre von der erblichen Uebertragungsmöglichkeit der Tuberkulose seitens des Vaters, welche ja nur eine germinale mittels des Samens sein könnte, die größte Verbreitung.

Baumgarten stützt sich bei seiner Ansicht, abgesehen von statistischem Material, hauptsächlich auf folgende Punkte:

1. Die experimentellen Beobachtungen, daß Hühner, welche mit Tuberkelbacillen infizierten Eiern entstammen, nach kurzer Zeit Tuberkulose zeigen. Daß ferner Syphilis beim Menschen, sowie Portozoenkrankheiten bei Insekten germinal übertragen werden sollen (s. u.).

2. Auf den Nachweis von Tuberkelbacillen in den Geschlechtsdrüsen, hauptsächlich den männlichen, in Hoden und Samen bei tuberkulösen Menschen und Tieren.

3. Auf die häufige primäre Lokalisierung der Tuberkulose an Körperstellen, welche mit der Außenluft nicht kommunizieren, also vor einer Kontagion von außen geschützt zu sein scheinen. Für solche Fälle, z. B. bei primärer Knochen- und Gelenktuberkulose,

Solitärtuberkeln des Gehirns, primärer Nebennierentuberkulose usw. glaubt BAUMGARTEN zumeist an eine hämatogene Infektion mit germinativ übertragenen und eine Zeitlang latent gebliebenen Tuberkelbacillen.

Was zunächst die Versuche über die germinative Vererbung bei Hühnern angeht, so zeigte MAFFUCCI[122], daß die mit Hühnertuberkulose künstlich infizierten Hühnereiern entstammenden Hühner bald (20 Tage bis $4^1/_2$ Monate nach der Geburt) an Tuberkulose zugrunde gehen. BAUMGARTEN (l. c.) erreichte das gleiche Resultat nicht so regelmäßig. Bei seinen Experimenten wurden von 12 infizierten und bebrüteten Eiern nur zwei Hühner erhalten, welche später tuberkulös wurden. Verschieden von dieser Versuchsanordnung ist diejenige GÄRTNERS (l. c.). GÄRTNER infizierte Kanarienvogelweibchen intraperitoneal mit einer reichlichen Menge menschlicher Tuberkelbacillen. Im ganzen wurden 12 Tiere infiziert, von diesen wurden neun Eier erhalten, deren Inhalt unter allen Kautelen Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert wurde. Von den Meerschweinchen wurden zwei tuberkulös. Diese Versuche zeigen also, daß bei Vögeln bei chronischer Bauchfelltuberkulose Tuberkelbacillen in das Ei gelangen können. Ja, die neueren Untersuchungen von M. KOCH & RABINOWITSCH[123] zeigen, daß auch von spontan an Tuberkulose erkrankten Vögeln Tuberkelbacillen auf die Eier übergehen und daß solche tuberkelbacillenhaltigen Eier entwicklungsfähig bleiben und aus ihnen tuberkulöse Junge hervorgehen.

Sie fanden unter 118 tuberkulösen Vögeln fünfmal tuberkulöse Ovarien und viermal in den Eiern selbst Tuberkelbacillen. Für die Vögel ist demnach die Eiinfektion i. e. intraovuläre Infektion als erwiesen zu betrachten, sie ist aber nicht in Analogie zu setzen mit der Infektion des Säugetiereies, sie würde vielmehr höchstens einer placentaren Infektion des Menschen entsprechen.

Anders liegen die Verhältnisse bei den Insekteneiern. Hier haben die neueren Forschungen mit Sicherheit die Möglichkeit der germinativen Uebertragung von Parasiten gezeigt.

Als erstes klassisches Beispiel dieser Art von germinaler Infektion gilt die Arbeit PASTEURS[124] über die Pébrinekrankheit der Seidenraupe. In den bereits gelegten Eiern der Seidenraupen beobachtete PASTEUR die Pébrinekörperchen, und zwar in allen Stadien der Entwicklung vom Ei bis zum Schmetterling. Die Zahl der Körperchen wächst in dem Maße, als sich das Leben des Insekts verlängert und erreicht ihr Maximum bei dem Schmetterling.

Nach PASTEUR „können von kranken Schmetterlingen anscheinend gesunde Eier stammen, in welchen man auch bei mikroskopischer Untersuchung keine Körperchen nachweisen kann. In den Chrysaliden werden oft erst gegen das Ende der Zeit, wenn aus denselben die Schmetterlinge ausfallen, die Körperchen in reichlicher Zahl nachweisbar“ (zit. nach MATZENAUER, l. c.).

Eine große Bedeutung spielt die germinale Infektion bei Piroplasmen. Piroplasma bigeminum, der Erreger der Hämoglobinurie der Rinder, wird durch Zecken der Gattung Rhipicephalus übertragen, wie Th. SMITH & KILBOURNE[125] zuerst zeigen konnten. Diese Zecken gehen niemals von einem Tier zu einem anderen, sondern sterben beim Verlassen des Rindes, an welchem sie schon im Larvenstadium genistet haben. Es müssen also die Tochterzecken sein, die die

Krankheit verbreiten, die germinale Infektion ist somit der einzige Weg der Weiterverbreitung der Infektion. Kossel, Schütz, Weber & Miessner[126] vertreten den gleichen Standpunkt wie Smith, R. Koch[127] und Lignières[128]. R. Koch zeigte, daß sich in den Eiern der Zecken gewisse Entwicklungsstadien der Parasiten von gregarinenartiger Gestalt finden, und daß in den aus diesen infizierten Eiern sich entwickelnden Larven eine Vermehrung der Parasiten stattfindet.

Daraus erklärt sich, daß eine einzige mit parasitenhaltigem Blut vollgesogene geschlechtsreife Zecke in Gestalt ihrer Nachkommen, der Larven, tausende von Infektionsträgern liefert, während aus einer mit parasitenhaltigem Blute vollgesogenen Larve oder Nymphe immer nur eine infektionsfähige Nymphe bzw. geschlechtsreife Zecke hervorgehen kann.

Daß auch bei anderen Piroplasmen, Piroplasma canis, eine germinale Infektion der Zecken stattfindet, zeigte Christophers[129].

Auch bei den Malariaparasiten kommt die germinale Infektion bei Anopheles, wenn auch ausnahmsweise, vor. Schaudinn[130] konnte nur einen Fall beobachten.

Nächst den Sporozoen ist die germinale Uebertragung bei der Gattung Trypanosoma von größter Bedeutung. Als erster konnte v. Prowazek[131] bei Flagellaten, die im Darm unserer gewöhnlichen Stubenfliege schmarotzen, Herpetomonas muscae domesticae et sarcophagae, die, wie die Pébrine, nur einen Wirt besitzen, den Nachweis führen, daß die Keime in die Eier eindringen, daß also eine Verbreitung durch germinale Infektion stattfindet.

Das größte Interesse verdienen die Untersuchungen Schaudinns[132] über die Vererbung der Trypanosomen der Eule (Athene noctua).

Diese Trypanosomen entwickeln sich im Magen von Culex pipiens und können in die Eierstöcke der Mücke eindringen. Bei reichlicher Ernährung können nun die Trypanosomen sich in dem Dotter der heranwachsenden Eier noch stark vermehren, so daß das ganze Ovarium von den Flagellaten so dicht erfüllt wird, daß es zu einer parasitären Kastration der Mücke kommt. Häufiger indes dringen bei spärlicher Infektion nur wenige Parasiten in die Eier ein und gelangen dann als Weibchen im Dotter zur Ruhe und bleiben im Gregarinenzustand im Dotter während der ganzen Entwicklung des Embryos. Sobald die neu ausgeschlüpfte infizierte Mücke Blut saugt, gelangen die weiblichen Ruhestadien zur Parthenogenese und überschwemmen wieder den Körper der Mücke mit Flagellatenstadien.

Bei den echten menschenpathogenen Trypanosomen kommt indes eine germinale Infektion der Zwischenwirte nach den Untersuchungen von Kleine & Taute[133] nicht vor. Ueber germinale Infektion durch Spirochäten liegen Untersuchungen von R. Koch[134] vor, der nachwies, daß die Spirochaeta Duttoni, der Erreger des afrikanischen Rückfallfiebers, durch Zecken (Ornithodorus moubata) übertragen wird, und in den Eiern derselben sich findet. Den experimentellen Beweis für die germinale Infektion der Zecken durch Spirochaeta Duttoni erbrachte Möllers[135], dem es gelang, die Infektiosität der die Uebertragung vermittelnden Zecken bis in die dritte Generation nachzuweisen, erst von der vierten Generation ab gelang es nicht mehr, gesunde Tiere (Affen und Ratten) zu infizieren.

Schließlich sei noch erwähnt, daß Mesnil[136] die Ansicht vertritt, das invisible Virus des Gelbfiebers, das durch Stegomyia fasciata übertragen wird, würde wahrscheinlich durch Eiinfektion verbreitet. Da die Stegomyia monatelang das Virus lebend und virulent erhalte, so spräche alles dafür, daß sich das Virus durch germinale Infektion vererbe.

Diese soeben angeführten Beispiele germinaler Uebertragung durch Insekteneier können indessen nicht für die Verhältnisse beim Säugetierei herangezogen werden, da sich beide nach Bau und Entwicklung biologisch zu sehr voneinander unterscheiden. Letzteres ist ein holoblastisches, ersteres meroblastisch. Ja, Matzenauer hält es für zweifelhaft, ob die Eiinfektion der Insekten überhaupt als echte germinale Infektion angesehen werden darf, da sich alle angeführten Beobachtungen auf die bereits abgelegten und befruchteten Eier beziehen, er weist ferner darauf hin, daß ein bereits befruchtetes Ei eigentlich dem Fötus eines Säugetieres entspricht, und daß dies befruchtete Ei mit der menschlichen Keimzelle, die man allerdings schlechthin auch Ei nennt, verwechselt wird. Dieser Einwand Matzenauers, daß die Eizelle nur nach der Befruchtung infiziert werden könne, besteht allerdings nicht zu Recht, auch in unbefruchteten Eiern entwickeln sich die Parasiten, wie vor allem R. Koch gezeigt hat, wir können deshalb an der germinalen Infektion der Arthropoden nicht zweifeln.

Ebenso wenig sind die Experimente mit Vogeleiern, wie Hauser (l. c.) und Gärtner (l. c.) bereits hervorhoben, für die Verhältnisse beim Menschen heranzuziehen, Mafucci (l. c.) selbst spricht die Vermutung aus, „daß die Infektion des Fötus von der Area vasculosa ausgehe“, was vielmehr als ein Analogon der placentaren Infektion anzusehen ist.

Abgesehen davon beweisen die Versuche indes für die Praxis auch deshalb nicht das Vorkommen einer germinativen Infektion durch das Ei des Menschen, da ja bei spontaner Tuberkulose des Menschen und ausgetragenem, lebensfähigem Kinde eine gleich reichliche Infektion des Eies wie in den obigen Versuchen überhaupt nicht vorkommen kann. Auch nach Richter[137] würde, entsprechend unseren Kenntnissen von der Biologie des Tuberkelbacillus, in jedem Säugetierei, falls eine Infektion desselben stattfinden sollte, eine Gerinnungsnekrose eintreten. Das würde im Einklang stehen mit der Virchowschen[138] Lehre, daß die infizierte menschliche Eizelle nicht entwicklungsfähig ist.

In der Tat haben Untersuchungen über den Tuberkelbacillengehalt der weiblichen Keimdrüsen bei Lungentuberkulose des Menschen ergeben, daß die Ovarien keine Tuberkelbacillen enthielten (Westermayer[139], A. Jäckh l. c., No. 65). Nur Jäckh erhielt einmal positiven Befund bei einer Frau mit tuberkulöser Peritonitis, indessen ist dieser Befund natürlich für die Annahme des Ueberganges von Tuberkelbacillen in das Ei nicht zu gebrauchen. Ja, Acconi[140], welcher bei Kaninchen experimentell eine Ovarialtuberkulose durch Injektion von Tuberkelbacillen in die Ovarien erzeugte, konnte bei mikroskopischer Untersuchung Follikel und Ovula stets frei von Bacillen konstatieren.

Während also, wie wir sahen, für die placentare Uebertragung seitens der Mutter auf die Frucht experimentelle und praktische Er-

fahrungen vorliegen, ist, wenn wir von den Protozoeninfektionen der Arthropoden absehen, für das Vorkommen einer germinalen Uebertragung uns bekannter Infektionserreger seitens der Mutter bisher kein tatsächlicher Beweis vorhanden.

Sehr eingehend wurde gleichfalls die Frage, ob seitens des Vaters durch das Sperma Tuberkelbacillen germinal auf das Ei und damit auf die Frucht übertragen werden können, studiert.

In dieser Hinsicht sind besonders die Arbeiten zu nennen, welche sich mit dem Vorkommen von Tuberkelbacillen im gesunden Hoden und Samen von tuberkulösen Menschen und Tieren beschäftigen.

Jani[141] will unter 8 Fällen von Phthisikern fünfmal Tuberkelbacillen im Hoden auf Schnitten gefunden haben, ohne eine Spur von pathologisch-anatomischen Veränderungen nachweisen zu können. Dieser Befund ist um so auffallender, als seitdem fast niemals mehr von einem Untersucher in der gesunden, von Genitalbuberkulose freien Hodensubstanz, bei Phthisikern Tuberkelbacillen gefunden wurden, selbst nicht in solchen Fällen, in welchen sich das Sperma tuberkelbacillenhaltig erwies.

So konnten Rohleff[142], E. Westermayer (l. c.), Spano[143], Walther[144] (160 Hodenuntersuchungen), Dobroklonskli[145], A. Jäckh (l. c.) in der Hodensubstanz von Tuberkulösen, sofern der Hoden nicht selbst Sitz der tuberkulösen Erkrankung war, mit Ausnahme eines Falles von Jäckh und eines Falles von Westermayer, in dem es sich um akute Militärtuberkulose handelte, weder mikroskopisch noch bei Verimpfung auf Tiere Tuberkelbacillen nachweisen. Dagegen ist das Vorkommen von Tuberkelbacillen im Samen Tuberkulöser zwar in seltenen Fällen aber doch mit Sicherheit erwiesen (3 Fälle von Jäckh (l. c.), 5 Fälle von Spano (l. c.), 5 Fälle von Willson & Rosenberger[146] sowie Simmonds[147]. Simmonds fand in den Samenblasen von Phthisikern öfters Tuberkelbacillen, ohne daß die Samenblasen selbst oder die Hoden tuberkulöse Veränderungen zeigten. In allen Fällen, in denen der Nachweis der Tuberkelbacillen im Samen gelungen ist, handelte es sich um schwerste tödlich verlaufene Tuberkulose der Lungen mit Komplikationen in anderen Organen. Auch sind die Befunde mit größter Vorsicht zu verwerten, da sämtliche Untersuchungen an Leichenmaterial ausgeführt sind, nach Gärtner kann es sich um Leichenerscheinungen handeln, indem die Tuberkelbacillen erst nach oder kurz vor dem Tode in sämtliche Gewebe eindringen können, findet man doch selbst im Muskelsaft tuberkulöser Tiere Tuberkelbacillen.

Bei der experimentellen Prüfung dieser Frage durch Landouzy & Martin[148], Cavagnis (l. c.), Maffucci[149], Gärtner (l. c.), Jäckh (l. c.) ergab sich das gleiche Resultat, daß das Vorkommen von spärlichen Tuberkelbacillen im Samen tuberkulöser Tiere (mit Ausschluß von Genitaltuberkulose) möglich ist. Auch hier handelte es sich dann stets um schwerst tuberkulös infizierte Tiere, die kurz darauf der Infektion erlagen.

Wie minimal indessen selbst in den Fällen, in welchen der Samen spärliche Tuberkelbacillen enthält, die Gefahr ist, daß eine Infektion des Eies stattfindet, zeigen die betreffenden Tierversuche Gärtners.

Unter 43 Versuchen an Kaninchen und Meerschweinchen, in welchen experimentell sogar eine Hodentuberkulose des Vaters erzeugt worden war, und der Samen sich in jedem zweiten Falle tuberkelbacillenhaltig erwies, konnte nicht ein einziges Mal bei der vom tuberkulösen Vater stammenden Frucht Tuberkelbacillen nachgewiesen werden, dagegen kam es öfters infolge Kontagion zu einer Genitaltuberkulose beim Weibchen. GÄRTNER weist rechnerisch nach, daß, selbst angenommen, in jedem Samenerguß eines tuberkulösen Mannes seien 10 Tuberkelbacillen — eine viel zu hoch gegriffene Zahl — trotzdem bei den durchschnittlich 227 Millionen Spermatozoen im Erguß, auf 22,7 Millionen Spermatozoen erst ein Tuberkelbacillus kommen würde. Die Wahrscheinlichkeit von Befruchtung und gleichzeitiger Infektion wäre selbst unter diesen Umständen 1:22,7 Millionen. Auch CORNET[87a] konnte bei 32 Föten, die von 20 an den Hoden infizierten Meerschweinchen stammten, in keinem Fall weder mikroskopisch noch im Tierversuch Tuberkulose feststellen, bei einem der 28 Meerschweinchenweibchen trat eine Genitaltuberkulose auf. Gegenüber diesen Tatsachen fällt die experimentelle Arbeit von FRIEDMANN[150] nicht in das Gewicht. FRIEDMANN injizierte Kaninchen sofort nach der Begattung eine Tuberkelbacillenaufschwemmung in die Vagina, tötete die Tiere nach 8 Tagen, und wies nun in Schnittreihen der Embryonen Tuberkelbacillen nach. Abgesehen davon, daß ein solches Experiment prinzipiellen beweisenden Wert nur hätte, wenn in den lebenden Jungen Tuberkelbacillen gefunden würden, so sind nach dem soeben Auseinandergesetzten die Verhältnisse in diesem Experimente, in welchem eine Bacillenaufschwemmung mit zahllosen Tuberkelbacillen injiziert wurde, so grundverschieden von den unter natürlichen Umständen vorkommenden, daß irgendein Rückschluß davon wohl nicht angängig ist. Außerdem konnte SEIGE[151] bei der gleichen FRIEDMANNschen Versuchsanordnung in ausgetragenen Föten Tuberkelbacillen nicht nachweisen. Auch die neuere Beobachtung KARLINSKIS[152], daß von 5 Zicken, die von einer gesunden Ziege und einem am Hoden tuberkulös infizierten Bock stammten, 4 Zicken nach $2^1/_2$ Monaten tuberkulös waren, hält strenger wissenschaftlicher Kritik nicht stand. Wenn trotz der Widerlegung der FRIEDMANNschen Versuche KRÄMER[153] aus diesen und aus den Versuchen von KARLINSKI weitgehende Schlüsse auf die erbliche Uebertragung der Infektion durch das Sperma zieht, so müssen wir uns doch der Ansicht BONGERTS[154] anschließen, daß die experimentellen Forschungen bezüglich der Möglichkeit der konzeptionellen Uebertragung der Tuberkelbacillen durch Sperma keine genügenden Anhaltspunkte ergeben haben, eine Ansicht, die auch CROUZON & VILLARET[155] vertreten.

Wir ersehen somit, daß wir bisher keinen tatsächlichen Anhaltspunkt für die hereditäre Uebertragung des Tuberkelbacillus auf die Frucht mittelst Spermas des Vaters besitzen.

Auch für die Lepra liegen keinerlei Beweise einer germinalen Uebertragung vor, obzwar bei dieser Krankheit die spezifischen Infektionserreger häufig in den Keimdrüsen, besonders den Hoden gefunden werden. Indessen ist bei der erst in neuester Zeit ermöglichten noch nicht allgemein anerkannten Uebertragung der Leprabacillen auf Tiere (japanische Tanzmäuse, s. Kapitel Lepra) ein experimentelles Studium dieser Frage bisher unmöglich gewesen.

Dagegen wird noch heute die Möglichkeit der germinalen Uebertragung der Syphilis sowohl seitens des Vaters wie der Mutter von zahlreichen Beobachtern angenommen, der experimentelle Beweis für diesen Infektionsmodus konnte bisher aber nicht erbracht werden, ja die Ergebnisse der modernen experimentellen Syphilisforschung mittels Spirochätennachweises und besonders die serodiagnostischen Untersuchungen an den Müttern sprechen eher gegen diese Annahme.

So ist es zahlreichen Forschern bisher nie gelungen, Spirochäten im Sperma nachzuweisen (Thibièrge, Ravaut & Sourd, Bab, Radaeli, A. Neisser & Scholtz, zit. nach A. Neisser[156]). Prinzipiell ist allerdings die Möglichkeit einer Infektion durch Sperma nicht abzulehnen, denn Finger[157] gelang es, zwei positive Impfresultate an Affen mit Sperma zu erzielen, das durch Expression der Samenbläschen und Prostata vom Mastdarm aus gewonnen war. Bisher ist es allerdings anderen Forschern (Hoffmann[158], A. Neisser [l. c.]) niemals gelungen mit Sperma, das aus den verschiedensten Jahren der Syphilis der Patienten entstammte, positive Impfresultate zu erzielen. Jedenfalls ist durch die Fingerschen Versuche keineswegs der Beweis erbracht, daß durch die Spermatozoen die Spirochäten in das Ei übertragen werden können.

Die Infektion des Ovulums ließe sich nach Gräffenberg[159] auch ohne Spermatozoen ganz allein durch die Aufwanderung der durch ungemeine Beweglichkeit ausgezeichneten Spirochäten erklären, eine Möglichkeit, die nicht von der Hand zu weisen ist, da es Wolters, Hoffmann, Levaditi & Sauvage, Bab, Mc. Intosh (zit. nach A. Neisser) gelungen ist, im Ovulum von Föten Spirochäten nachzuweisen. Da diese Befunde sämtlich nur an hereditär syphilitischen Neugeborenen erhoben wurden, lassen sich dieselben nicht auf den ovulären Infektionsmodus der Erwachsenen übertragen, zumal nach A. Neisser nichts davon bekannt ist, ob eine solche Eizelle befruchtet werden und sich entwickeln kann. Vielmehr deuten die oben ausgeführten neueren Ergebnisse der Syphilisforschung darauf hin, daß auch bei dieser Krankheit jeder ererbte Fall sich auf placentare Uebertragung seitens der Mutter zurückführen läßt.

Viele Autoren, welche auf Grund der in diesem Kapitel auseinandergesetzten Beobachtungen und Experimente das häufige Vorkommen einer erblichen Uebertragung des Infektionserregers selbst ablehnen, nehmen dagegen an, daß eine spezifische größere Empfindlichkeit gegen den Infektionsstoff, also eine besondere Disposition, von den Aszendenten übertragen wird. Hierdurch sollen derartige Deszendenten mehr zu der betreffenden Infektion neigen als andere (Hauser l. c., Martius[160]). — Experimentell (Gärtner, Hauser, Cornet l. c.) ließ sich dafür bei Tuberkulose bisher kein Beweis beibringen, indem die von tuberkulösen Tieren abstammenden Jungen, sofern sie von den tuberkulösen Eltern getrennt wurden, nicht häufiger an Tuberkulose erkrankten als andere Tiere. Turban[161] nimmt auf Grund statistischer Beobachtungen sogar an, daß sich ein bestimmter „Locus minoris resistentiae“ für eine spätere tuberkulöse Infektion vererbe, indem er sehr häufig eine volle Uebereinstimmung der Lokalisation der Tuberkulose zwischen Eltern, Kindern und Geschwistern fand.

Carrière[162] glaubt auf Grund von Experimenten, daß die „Gifte“ der Tuberkelbacillen, welche auf den elterlichen Organismus ein-

wirkten, die Nachkommenschaft für Tuberkelbacilleninfektion empfänglicher machen.

CHARRIN & RICHE[163] kommen auf Grund der Untersuchung der Toxizität des Urins (s. Kapitel „Wesen der Infektion") von tuberkulös belasteten Neugeborenen zu dem Resultate, daß zuweilen bei Neugeborenen, die von tuberkulösen Müttern stammen, der Organismus Anomalien bezüglich des Gewichtes, und der Urinbeschaffenheit zeigt. Sie sehen darin Umstände, welche die Infektion begünstigen. Mit Recht weist BAUMGARTEN (Bemerkung zum Referate in Jahresbericht 1897, S. 600) demgegenüber darauf hin, daß zwischen den angegebenen Anomalien und einer „Disposition" zur Tuberkulose keinerlei Zusammenhang festgestellt ist.

ROBIN & BINET[164] sehen in vermehrter Salzausscheidung und in vermehrtem respiratorischen Gaswechsel die Zeichen einer derartigen ererbten Prädisposition zu Tuberkulose. Auch für den Zusammenhang dieser Symptome mit einer Disposition zu tuberkulöser Erkrankung liegen bisher keine sicheren Anhaltspunkte vor.

Alle diese Annahmen sind indessen mehr oder weniger hypothetisch, vielmehr finden die Tatsachen, welche für eine verschiedene individuelle Empfänglichkeit gegenüber einer Infektion sprechen, soweit wir sie bisher experimentell ergründen konnten, ihre Begründung in ganz bestimmten biologischen Stoffen und Funktionen von Körperzellen und Säften. Diese Punkte werden später ausführlich auseinandergesetzt werden (cf. Kapitel „Vererbung der Immunität", „Natürliche Immunität").

Diese angeborenen Waffen des Organismus können individuell schwanken, und es ist denkbar, daß, wie der Organismus andere biologische und physiologische Individualitäten auf die Deszendenz vererbt, so auch diese Stoffe in ihrer Menge und Funktionsintensität von dem Faktor der Vererbung beeinflußt werden können. Indessen experimentelle tatsächliche Beweise liegen bisher nicht dafür vor.

Unter allen Umständen indessen tritt der erbliche Einfluß bei allen uns bekannten Infektionen gegenüber der Kontagion während des Lebens in praktischer Beziehung vollständig zurück. Die Bekämpfung jeder Infektionskrankheit muß daher bei der Verhütung der intravitalen Kontagion einsetzen.

Was HAUSER (l. c.) für Syphilis und Tuberkulose mit Recht sagt, gilt für alle uns bekannten Infektionen: „Nicht durch Vererbung, sondern durch stets erneute Ansteckung erhält sich jede Infektion im Menschengeschlecht."

Literatur.

1. HANSEN, Virch. Arch., Bd. 120.
2. LUBARSCH, ebd., Bd. 124.
3. STRAUS & CHAMBERLAND, Arch. de physiol., 1883.
4. BAUMGARTEN, Lehrb. d. pathol. Mykol., Bd. 2.
5. M. WOLFF, Virch. Arch., Bd. 105.
6. — Festschr. f. R. Virchow, Berlin 1891.
7. — Virch. Arch., Bd. 112.
8. MALVOZ, Ann. Inst. Past., 1888.
9. ROSENBLATT, Vich. Arch., Bd. 115.

10. Eberth, Fortschr. d. Med., Bd. 7.
11. Ernst, Ziegl. Beitr. z. path. Anat., Bd. 8.
12. Hildebrandt, Fortschr. d. Med., Bd. 7.
13. Birch-Hirschfeld, Tagbl. 61. Vers. deutsch. Naturf. u. Aerzte, **1888**.
14. — Ziegl. Beitr. z. path. Anat., Bd. 9.
15. Latis, ebd., Bd. 10.
16. Lubarsch, Virch. Arch., Bd. 124.
17. Paltauf, Wien. klin. Wochenschr., 1888.
18. Levy, Arch. f. exper. Path., Bd. 26.
19. Netter, C. r. soc. biol., **1889**.
20. Viti, Rif. med., **1890**.
21. Freund & Levy, Berl. klin. Wochenschr., **1895**.
22. Auché, Sem. méd., **1892**.
23. Champ, De la variole congénitale, Thèse, Paris **1901** (s. a. Lit.).
24. Tizzoni & Cattani, Centralbl. f. med. Wiss., Bd. 8.
25. Löffler, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1.
26. Perroncito & Carita, Ann. Pasteur, **1887**.
27. Zagari, Giorn. intern. sc. med., Vol. 10.
28. Baumgarten, Lehrb. d. path. Mykol., Bd. 2.
29. — Arb. a. d. pathol. Inst. zu Tübingen, Bd. 1.
30. — Volkmanns Samml. klin. Vortr., Nr. 218.
31. Jousset, La Tubercul., Contagion, Hérédité, Traitement, Paris **1899**.
32. Haupt, Die Bedeut. d. Erblichk. d. Tuberkul. usw., Berlin **1890**.
33. Riffel, Mitt. üb. d. Erblichk. u. Infektiosität d. Schwindsucht, Braunschweig **1892**.
34. Ballen, Thèse Lyon, **1905**.
35. Baumgarten, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6.
36. Einstein, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen, Bd. 3, **1902**.
37. v. Behring, Berl. klin. Wochenschr., **1904**.
38. Calmette, Paris **1906**.
39. Wrashing, 3. Tuberkul.-Kongr., Washington **1908**.
40. Weichselbaum & Bartel, Wien. klin. Wochenschr., **1905**.
41. Hauser, Arch. f. klin. Med., **1898**.
42. Cornet, Tuberkulose, Nothnagels spez. Path. u. Ther., Bd. 14, **1900**.
43. Auché & Chambrelent, Arch. de méd. expér., **1899**.
44. Mosny, Rev. de la Tubercul., **1899** (s. dorts. a. Lit.).
45. Leudet, Bull. de l'acad. de méd., **1885**.
46. Schmidt, Inaug.-Diss., Erlangen **1896**.
47. A. Wassermann, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17.
48. H. Kossel, ebd., Bd. 25.
49. Rietschel, Jahrb. f. Kinderheilk.
50. Sitzenfrey, Berlin, Karger **1909**.
51. Landouzy & Martin, Rév. de méd., **1883**.
52. Koubassoff, C. r. acad. sc., **1885**, I, 101.
53. De Renzi, La tisichezza polmonare, **1883**.
54. Cavagnis, Atti del Instituto Veneto, **1885/86**.
55. Grancher & Strauss, zit. nach Gärtner, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13.
56. Leyden, Zeitschr. f. klin. Med., **1884**.
57. Vignal, Sem. méd., **1891**.
58. M. Wolff, Virch. Arch., Bd. 105.
59. Grancher, Sem. méd., **1888**.
60. Galtier, Ann. de l'Inst. Past., T. 2.
61. Sanchez-Toledo, Arch. de méd. expér., **1889**.
62. Cornet, Wien **1907**.
63. d'Arrigo, Centralbl. f. Bakt., **1900**.
64. Gärtner, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13.
65. Jäckh, Virch. Arch., Bd. 142.
66. Bernheim, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15.
67. Straus, La tubercul. et son bacille, **1895**.
68. Lebküchner, Arb. a. d. pathol. Inst. zu Tübingen, Bd. 3, **1899**.
69. Schmorl & Birch-Hirschfeld, Ziegl. Beitr. z. allgem. Path., Bd. 9.
70. Lehmann, Berl. klin. Wochenschr., **1894**.
71. Schmorl & Kockel, Ziegl. Beitr. z. allgem. Path., Bd. 16.
72. Aviraguet, Union méd., **1892**.
73. Thiercelin & Londe, Méd. moderne, **1893**.
74. Bugge, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18.
75. Landouzy, Rev. de méd., **1891**.

76. Rindfleisch, Verh. deutsch. Naturf. u. Aerzte, Bremen **1890**.
77. Sabouraud, C. r. soc. biol., Paris **1891**.
78. Veszpremis, Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., **1904**.
79. Warthin & Cowie, Journ. of infect. dis., **1904**.
80. Hamburger, Klinik d. Tuberkul., **1906**.
81. Stöckel, Münch. med. Wochenschr., **1904**.
82. Honjiou, Zeitschr. f. Tuberkul., Bd. 13, **1908**.
83. Courmont & Chalier, Journ. d. phys. et de pathol. gén., **1908**.
84. Bernard, De la tubercul. congénit. (chez l'homme), Thèse Montpellier. **1908**.
85. Lobenstine, Ref. Med. record, Vol. 1, 204, **1906**.
86. Wollstein, Arch. of pediatrics, **1905**.
87. Schmorl, Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., **1904**.
88. Schmorl & Geipel, Münch. med. Wochenschr., **1904**.
89. Benecke & Kürbitz, Beitr. z. Klinik d. Tuberkul., Bd. 9. —
90. Sitzenfrey, Reichs-Med.-Anz., **1910**.
91. Seitz, Winkels Handb. d. Geburtsh., **1906**.
92. Henke, Verhandl. d. Naturf.-Vers., **1906**.
93. Klepp, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milch-Hyg., **1896** u. **1897**.
94. Albien, Zeitschr. f. Tiermed., **1910**.
95. Zambacco Pascha, Intern. Leprakonf., Bd. 3, Berlin **1897**.
96. — L'hérédité de la lèpre, Paris **1908**.
97. v. Düring, Deutsche med. Wochenschr., **1898**.
98. Hellat, Inaug.-Diss., Dorpat **1887**.
99. Jeanselme, Verhandl. d. Leprakonf., **1897**.
100. Sticker, ebd.
101. Matzenauer, Arch. f. Dermatol. u. Syph., **1903**.
102. Knöpfelmacher-Lehndorff, Wien. klin. Wochenschr., **1908**.
103. Bruck, Berlin **1909**.
104. Baisch, Münch. med. Wochenschr., **1909**.
105. Bauer, Wien. klin. Wochenschr., **1908**.
106. Opitz, Med. Klin., **1908**.
107. Pfaundler, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 47.
108. Bar-Daunay, C. r. d. l. soc. d. biol., T. 64.
109. Halberstädter, Müller & Reicher, Berl. klin. Wochenschr., **1908**.
110. Wechselmann, Deutsche med. Wochenschr., **1909**.
111. Paaschen, Münch. med. Wochenschr., **1905**.
112. Simmonds, ebd., **1906**.
113. Menetier & Duval, Bull. d. l. soc. med. d. hop., **1905**.
114. Natten-Larrier & Brindeau, Soc. de biol., **1906**.
115. Wallich & Levaditi, Ann. d. gyn. et d'obstét., **1906**.
116. Versé, Med. Klinik, **1906**.
117. Hübschmann, Zeitschr. f. Gynäkol. u. Geb., **1907**.
118. Mohn, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., **1906**.
119. O. Thomsen, Wien. klin. Wochenschr., **1909**.
120. Massone, Pathologica, **1911**.
121. Uhlenhuth, 5. Tag. d. fr. Ver. f. Mikrob., **1911**.
122. Maffucci, Centralbl. f. Bakt., Bd. 5.
123. M. Koch & Rabinowitsch, Virch. Arch., **1907**.
124. Pasteur, Paris **1870**.
125. Smith & Kilborne, Ann. rep. of Amer. industr., Washington **1893**.
126. Kossel, Schütze, Weber & Miessner, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1903**.
127. Koch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., **1906**.
128. Lignières, Arch. d. paras., **1903**.
129. Christophers, Scient. mem. by offic. med., **1907**.
130. Schaudinn, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1903**.
131. v. Prowazek, ebd.
132. Schaudinn, ebd.
133. Kleine & Taute, ebd., **1911**.
134. R. Koch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., **1906**.
135. Möllers, ebd.
136. Mesnil, Bull. d. l'Inst. Pasteur, **1908**.
137. Richter, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1906**.
138. Virchow, Deutsche med. Ztg., **1886**.
139. Westermayer, Inaug.-Diss., Erlangen **1893**.
140. Acconci, Centralbl. f. allg. Path., Bd. 5.
141. Jani, Virch. Arch., Bd. 103.

142. Rohlff, Inaug.-Diss., Kiel 1885.
143. Spano, Rev. de la tubercul., **1893**.
144. Walther, Ziegl. Beitr. z. pathol. Anat., Bd. 16.
145. Dobroklonskli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19.
146. Wilson & Rosenberger, Jour. of Amer. med. assoc., **1909**.
147. Simmonds, Münch. med. Woehenschr., **1906**.
148. Landouzy & Martin, Rev. de méd., **1883**.
149. Maffucci, Riform. med., **1889**.
150. Friedmann, Deutsche med. Wochenschr., **1901**.
151. Seige, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1903**.
152. Karlinski, Zeitschr. f. Tiermed., **1905**.
153. Krämer, Beitr. z. Klinik d. Tuberk., Bd. 9.
154. Bongert, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1906**.
155. Crouzon & Villaret, Rev. de la tubercul., **1904**.
156. A. Neisser, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1911**.
157. Finger, Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wiss., Wien **1906**.
158. Hoffmann, Dermatol. Zeitschr., **1906**.
159. Gräfenberg Arch, f. Gynäkol., Bd. 87.
160. Martius, 73. Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte, Hamburg **1901**.
161. Turban, Zeitschr. f. Tub. u. Heilstätt., **1900**.
162. Carrière, Arch. de méd. expér., **1900**.
163. Charrin & Riche, C. r. de la soc. de biol., **1897**.
164. Robin & Binet, C. r. acad. de méd., **1901**.

V.

Biochemie der Antigene, mit besonderer Berücksichtigung der chemischen Grundlagen der Antigenspezifizität.

Von

Prof. Dr. **Ernst P. Pick**
in Wien.

I. Allgemeine physikalisch-chemische Eigenschaften der Antigene.

Als Antigene werden nach DETRE-DEUTSCH alle jene Substanzen bezeichnet, welche im lebenden Organismus die Bildung von spezifischen Reaktionskörpern auslösen, daß heißt von Stoffen, welche zu den eingeführten Substanzen irgendeine Beziehung aufweisen und mit ihnen in Reaktion zu treten vermögen. Die Zahl und die Mannigfaltigkeit der Körper dieser Art ist eine zu große, als daß sie bei der meist mangelhaften Kenntnis ihrer genaueren chemischen Zusammensetzung in ein bestimmtes System gebracht werden könnten. Hierzu kommt noch, daß mit dem Bekanntwerden neuer und empfindlicherer Antikörperreaktionen vielfach auch neue Antigene kennen gelernt werden, deren Antigennatur bei minder empfindlichen Reaktionen nicht zutage trat, wie dies z. B. für manche Eiweißspaltungsprodukte durch die Anaphylaxiereaktion neuerdings nachgewiesen werden konnte. Der Umstand, daß wir die Antigennatur einer bestimmten Substanz nur aus der Antikörperreaktion erschließen können, uns jedoch zweifellos bloß ein Bruchteil jener spezifischen Stoffwechselvorgänge bekannt ist, welche unter den Begriff der Antikörperbildung fallen und sich durch spezifische Reaktionen nachweisen lassen, ergibt eine weitere Schwierigkeit für die Aufstellung unverrückbarer Grenzen des Antigenbegriffes.

Ueberblickt man die bisher als Antigene erkannten Stoffe, so ergibt sich schon auf Grund der großen Resistenzunterschiede gegenüber den zahlreichen physikalisch oder chemisch wirkenden Agentien, daß die die Antigenwirkung entfaltenden Substrate recht verschiedenartige sein müßten, wenn es auch hervorgehoben zu werden verdient, daß hierbei häufig die chemische und physikalische Beschaffenheit des Milieus, in welchem sich das betreffende Antigen befindet, bestimmend ist; ändert sich die Natur der das Antigen begleitenden Körper, so geht häufig auch mit den Eigenschaften des Antigens eine durchgreifende Aenderung vor sich, Verhältnisse, welche eine große Wichtigkeit besitzen und auf welche später noch genauer hingewiesen

werden muß. Bei weitem charakteristischer aber für die große Verschiedenheit der wirksamen Substrate scheint die ungeheuere Mannigfaltigkeit der biologischen Wirkungen zu sein. Nicht allein daß Körper der verschiedenartigsten biologischen Dignität spezifische Antikörper zu erzeugen vermögen, sondern es ist häufig ein und dasselbe Substrat scheinbar imstande, die verschiedenartigsten spezifischen Veränderungen im Tierkörper hervorzurufen, welche sich in einer ganzen Reihe von Antikörperreaktionen kundgeben. Da wir jedoch Antigene nur als Körpergemenge kennen — die Darstellung eines chemisch gut charakterisierten Antigens bleibt ein Wunsch künftiger Zeiten — ist es freilich ungemein schwierig, in exakter Weise festzustellen, ob an allen den verschiedenen Reaktionen des Tierkörpers in der Tat nur eine und dieselbe Substanz oder mehrere Substanzen oder nur verschiedene Gruppen resp. Zustandsphasen desselben Körpers beteiligt sind. Wenn wir sehen, daß ein und derselbe Eiweißkörper Präzipitine, Hämolysine, komplementbindende und anaphylaktische Antikörper erzeugt, so ist sehr wohl möglich, daß durch Eingreifen derselben Substanz in verschiedene Zellgebiete die differenten Antikörper produziert werden, daß aber auch chemisch und biologisch verschiedene Gruppen an dem Entstehen der verschiedenen Immunkörper beteiligt sind; ein exakter und entscheidender Beweis für die eine oder andere Annahme ist bisher wohl nicht erbracht und bei der mangelhaften chemischen Kenntnis der in Betracht kommenden Substanzen auch schwierig zu führen.

Immerhin lassen sich gewisse Beobachtungen anführen, welche dahin deuten, daß die Entstehung qualitativ differenter Immunkörper, wie z. B. der Hämolysine und Präzipitine, auch auf chemisch verschieden gebaute Antigene zurückgeführt werden kann; so scheinen insbesondere dem Zellkerneiweiß nahestehende Eiweißkörper, wie die Nukleoalbumine, hauptsächlich befähigt zu sein, Immunkörper mit lytischer Wirkung, wie Hämolysine, Cytolysine und Bakteriolysine zu bilden, aber weniger oder gar nicht präzipitinogen zu wirken, während die den Serumglobulinen analogen Eiweißkörper, welche gute Präzipitinbildner darstellen, zumeist der Fähigkeit, lysinogen zu wirken, entbehren. Nach Levene vermag reines, kristallisiertes Hämoglobin keine Hämolysine zu bilden, wohl aber Präzipitine und Agglutinine zu liefern; das Nukleoalbumine und Lipoide enthaltende Stroma dagegen wirkt exquisit hämolysinogen. Da wir jedoch nahezu niemals mit chemisch abgegrenzten Individuen, sondern zumeist mit Körpergemengen zu arbeiten haben, so ist es nicht wunderbar, wenn häufig, entsprechend dem antigen wirkenden Körpergemisch, auch die Bildung eines Immunkörpergemenges stattfindet.

Aber auch dafür haben wir Anhaltspunkte, daß unter Umständen durch physikalische und chemische Eingriffe aus einem und demselben Körper Antigene verschiedener Wirkungen erzeugt werden können, wie es z. B. durch Aenderungen an bestimmten Eiweißkörpern gelungen ist, verschiedene Präzipitinogene zu erzeugen (Obermayer & Pick), Versuche, welche in der Richtung deuten, daß es nicht unbedingt nötig ist, an den Antigenen von vornherein zahllose präformierte Gruppen anzunehmen, sondern nur solche, welche im Verlaufe des Stoffwechsels den mannigfachsten Aenderungen leicht zugänglich sind. Scheinen doch auch andererseits die neuesten Untersuchungen von Landsteiner & Praschek an Normal- und Immun-

seren den Schluß zuzulassen, daß die verschiedenartigsten Wirkungen normaler Sera auf mannigfache Antigene unmöglich auf ebenso viele präformierte spezifisch wirksame Substanzen zurückgeführt werden können. Wir haben es eben in beiden Fällen, sowohl beim Antigen wie auch beim Antikörper mit Substanzen von äußerster Modifikationsfähigkeit zu tun, welche nur durch die Annahme erklärt werden kann, daß es sich um Substanzen von bedeutender Molekulargröße handelt.

Mit dieser Feststellung stimmt es überein, daß das einzig sichere Charakteristikum in physikalischer Hinsicht, welches wir bisher allen Antigenen zuschreiben können, die kolloidale Beschaffenheit der Antigenlösungen ist, die im Gegensatze zu der kristalloiden gekennzeichnet ist durch das geringe Diffusionsvermögen und den niedrigen osmotischen Druck. Das zweite, mit dem ersten in innigem Konnex stehende, vorwiegend chemische Charakteristikum, das nach den bisherigen Erfahrungen ebenfalls allen echten Antigenen zugesprochen werden muß, ist ihre Eiweißnatur. Denn alle Versuche, mit nicht-eiweißartigen Körpern im Organismus spezifische Antikörperreaktionen hervorzurufen, müssen bisher wenigstens als gescheitert angesehen werden, so daß man vorläufig berechtigt ist, den Satz aufzustellen: Kein Antigen ohne Eiweiß. Hierbei soll jedoch durchaus nicht den zahlreichen Arbeiten, welche sich die Reindarstellung antigenwirkender Gifte zum Ziele setzten, der große methodische Wert für die Darstellung derartiger Gifte abgesprochen werden, da es bis auf weiteres offen gelassen werden soll, ob in allen Fällen die Giftwirkung mit der Antigenwirkung auch parallel geht; denn wenn auch bisher trotz der Bemühungen von Bang & Forssman ein einwandfreier Beweis der Verschiedenheit der diese beiden Wirkungen entfaltenden Komplexe nicht erbracht scheint, so ist auch die Identität derselben durchaus unbewiesen, und wir wollen daher bis auf weiteres an der Vorstellung festhalten, daß beide Wirkungen voneinander zu trennen sind und es nicht ausgeschlossen erscheint, daß ein nicht antigenes Gift durch Adsorption an ein Eiweißkolloid Antigencharakter erlangen kann. Zu den Arbeiten, welche sich mit der eiweißfreien Darstellung derartiger Gifte beschäftigen, gehören vor allem die Bemühungen von Faust, das wirksame Prinzip des Cobra- und Crotalusgiftes zu isolieren und es als stickstofffreies Sapotoxin zu charakterisieren, ferner die Arbeiten von Abel & Ford, das Hämotoxin von Amanita phalloides als schwefel- und stickstoffhaltiges Glykosid darzustellen, dann die Untersuchungen von Bang & Forssman über die Lipoidnatur der hämolytisch wirksamen Komponente der roten Blutkörperchen, die Resultate Jakobys über das durch Trypsinverdauung erhaltene eiweißfreie Ricin, und endlich die jüngst von Burckhardt unter der Leitung von Faust ausgeführten Studien über das Hämolysin des Bacterium putidum, welchem die Zusammensetzung einer Oxydimethylthiolerukasäure zugesprochen wurde. Den Körpern, welche in den mühevollen Untersuchungen dieser Autoren scheinbar isoliert worden sind, kommt entweder kein Antigencharakter zu, wie dies ja auch für das von Faust als Dioxycadaverin erkannte Sepsin gilt, oder es konnte, falls sich die betreffenden Substanzen als Antigene erwiesen, wie bei Ricin durch Osborne, Mendel und Harris, bei Phallin neuerdings

durch Rabe unter Koberts Leitung, deren Eiweißnatur sichergestellt oder wahrscheinlich gemacht werden, so daß wir auch für diese Körper an dem alten Begriffe der Toxalbumine festzuhalten haben. Wenn wir hier noch ferner auf die zahlreichen älteren Versuche, in eiweißfreien Nährmedien toxische Antigene zu erzielen, wie sie in den Arbeiten von Kühne, Fermi, Uschinsky, C. Fränkel, Proskauer & Beck, Carbone u. a. vorliegen, verweisen, so muß auch hier erwähnt werden, daß überall, sofern es überhaupt gelungen ist, toxische Produkte zu erhalten, mit großer Wahrscheinlichkeit Eiweißkörper oder deren Derivate vorlagen. Dies lehren auch neuere Versuche, die Löwenstein & E. P. Pick an Tuberkelbacillenkulturen anstellen konnten, welche sich üppig in eiweißfreien Nährsubstraten entwickelten; trotz der Abwesenheit aller Proteine im Nährmedium erwies sich das daraus gewonnene wirksame Tuberkulin als ein durch proteolytische Fermente spaltbares Eiweißderivat, welches allem Anscheine nach ein echtes Stoffwechselprodukt der Tuberkelbacillen darstellt.

Mit der Eiweißnatur der Antigene in innigem Zusammenhange steht auch die Tatsache, daß sich alle bisher bekannten Antigene gegenüber proteolytischen Fermenten als wenig oder gar nicht widerstandsfähig erwiesen haben, zumal dann, wenn die Einwirkung dieser Fermente eine etwas eingreifendere gewesen ist. Die wenigen Beispiele, in denen nach tryptischer Verdauung resultierende Eiweißspaltungsprodukte antigene Wirksamkeit aufwiesen, so als Präzipitinogene oder Anaphylaktogene wirkten (Obermayer & Pick, Pick & Yamanouchi, Hartoch, Schütze, Sacconaghi, Fleischmann), können keineswegs zum Nachweise der Nichteiweißnatur herangezogen werden, sondern zeigen nur, daß auch trypsinresistente Molekulargruppen der Eiweißkörper, die wir seit Kühne kennen und die durch die Arbeiten E. Fischers und Abderhaldens als polypeptidartige Stoffe eine weitere Charakterisierung erfahren haben, unter Umständen Immunkörper erzeugen können. Daß auch Eiweißgruppen, welche selbst einer mehrtägigen Pepsin-Salzsäureverdauung widerstehen, ausgezeichnete Antikörperbildner sein können, zeigen die Untersuchungen von Raubitschek, welcher mit Amyloid aus menschlichen und tierischen Organen, welches bekanntlich nach Krawkow u. A. durch seine Widerstandsfähigkeit gegen Magensaft charakterisiert ist, zustandsspezifische Präzipitine erzeugen konnte, und insbesondere die Arbeiten von F. F. Krusius, welcher die gegen proteolytische Fermente äußerst refraktären Keratinsubstanzen der ektodermalen Horngebilde, wie sie in den Pferdehufen, Kuhhörnern, Kuhhufen und Menschenhaaren vorhanden sind, als in hohem Maße organspezifisch wirkende Antigene erkannt hat. In der Regel sieht man aber, daß mit dem allmählichen Eiweißabbau nicht nur die Antigennatur, sondern auch die Giftigkeit der meisten Substrate mehr und mehr schwindet und daß die niedrigmolekularen Spaltungsprodukte, deren kolloidale Natur mit der zunehmenden Spaltung verloren geht, nahezu ausnahmslos nicht mehr als Immunkörperbildner verwendet werden können. Von diesen Verhältnissen bildet auch keine Ausnahme die durch autolytische Organfermente herbeigeführte Spaltung; denn die Angaben Franceschellis, welcher im Verlaufe der bis zu abiureten Spaltungsprodukten geführten Leberautolyse keine Abnahme der präzipitinogenen Fähigkeiten beobachten konnte, erfuhren durch die

Untersuchungen von Larson keine Bestätigung, und es muß daran festgehalten werden, daß auch der Abbau durch Organautolyse die antigenen Eigenschaften des Organeiweißes bedeutend schwächt oder sie völlig aufhebt.

Mit der Kolloidnatur der Antigene in scheinbarem Widerspruch stehen die Erfahrungen, welche mit kristallisiertem Eiweißmaterial gemacht worden sind. Nach den ersten Versuchen von Obermayer & Pick, mit kristallisiertem Ovalbumin Präzipitine zu erzeugen, Versuche, die wegen der schwachen Präzipitinogenwirkung tierischer Albumine kein günstiges Resultat lieferten, gelang es bald darauf denselben Autoren, zu zeigen, daß kristallisiertes Edestinglobulin ein kräftig wirksames Antigen darstelle, so daß zweifellos auch kristallisierten Eiweißkörpern Antigennatur zukomme, wie dies auch durch die schon erwähnten Versuche Levenes am kristallisierten Hämoglobin und durch die neueren Anaphylaxiestudien von Gideon Wells und Osborne & Wells an kristallisiertem Eiereiweiß und zahlreichen später noch anzuführenden kristallisierten Pflanzeneiweißkörpern, wie Edestin und den aus Ricinus-, Kürbis- und Flachssamen gewonnenen kristallisierten Globulinen in schlagender Weise dargetan wurde. Indes darf hierbei nicht vergessen werden, daß auch in den kristallisierten Eiweißkörpern stets Kolloide vorliegen, zumal in den Lösungen der Eiweißkristalle, denen allein die Antigene Wirksamkeit zukommt, wie dies auch von einem einschlägigen Versuche von Obermayer & Pick hervorzugehen scheint. Wird nämlich eine Aufschwemmung von Edestinkristallen in verdünnter Kochsalzlösung, welche noch keine Auflösung der Edestinkristalle herbeiführt, mit spezifischem Edestinimmunserum versetzt, so tritt keine sichtbare Reaktion, vor allem keine Agglutination der Edestinkristalle ein; erst in dem Augenblicke, in welchem durch neuerlichen Kochsalzzusatz die Salzkonzentration der Aufschwemmung hinreicht, um eine Lösung der Edestinkristalle herbeizuführen, tritt die typische Immunpräzipitation durch das Immunserum auf. Es weist dieser Versuch auch darauf, daß der Quellungszustand der Bakterienhüllen für die Reaktionsfähigkeit z. B. Agglutinabilität der lebenden Bakterien eine Rolle spielt, wofür auch die schlechte Agglutinierbarkeit und mangelhafte Antigenwirkung der Kapselbakterien spricht; auch aus diesen können indes durch entsprechende, offenbar den physikalisch-chemischen Zustand der Bakterienhüllen ändernde Eingriffe, so Einwirkung verdünnter Salzsäure in der Hitze, gut wirksame Antigene erzeugt werden, wie dies die Versuche von O. Porges zeigen.

Wenn auch einerseits die Kolloidnatur, andererseits die Eiweißnatur aller Antigene feststeht, so wäre es irrig, anzunehmen, daß bereits diese beiden Eigenschaften genügen, um einen Körper als Antigen zu charakterisieren. Es scheint vielmehr ein drittes, uns völlig unbekanntes Moment von größter Wichtigkeit für die Fähigkeit zu sein, ob ein eiweißartiges Kolloid imstande ist, als Antigen zu wirken oder nicht; denn wir kennen eine Reihe kolloidaler Eiweißkörper, die nur schlecht oder überhaupt nicht antigen zu wirken imstande sind, wie z. B. die Gelatine, manche Nukleinkörper, oder manche selbst hochmolekularen Eiweißspaltungsprodukte, so insbesondere einige peptische Verdauungsprodukte; ebensowenig ist es bisher in einwandfreier Weise gelungen, kolloide Kohlenhydrate oder

Fettkörper als Antigene zu verwenden und mit ihnen spezifische Antikörper zu erzeugen. Wir müssen uns vorläufig damit begnügen, dieses noch unbekannte Moment als Immunisierungsreiz zu bezeichnen, wobei es jedoch durchaus unentschieden bleiben soll, ob der letztere etwa mit der spezifischen Giftwirkung identifiziert werden muß. Es scheint, daß die Eigenschaft, in den Gesamtstoffwechsel in irgendeiner Weise einzugreifen, für die Wirksamkeit des Antigens unumgänglich nötig ist und daß alle jene Substanzen, welche im intermediären Stoffwechsel durch die normalerweise den Zellen zur Verfügung stehenden Hilfskräfte verarbeitet werden können, keine antigenen Eigenschaften aufweisen. Es bestehen hier zweifellos Beziehungen zwischen der Ausschaltung der Magen-Darmtätigkeit, welche normalerweise alle dem Organismus fremdartigen Eiweißkolloide auf fermentativem Wege in Körper umsetzt, die für den intermediären Stoffwechsel brauchbar oder unschädlich sind, und den durch die parenteral eingeführten, eiweißartigen, körperfremden Antigene ausgelösten spezifischen Stoffwechselstörungen. So gelingt es niemals, auf oralem oder intestinalem Wege den Organismus in jenem Ausmaße zur Antikörperbildung anzuregen wie auf parenteralem, außer in ganz besonderen Fällen, in denen eben die normale Magen-Darmfunktion nicht ausreicht, die massenhaft zugeführten fremdartigen Antigene durch die Fermente zu bewältigen und den Körper vor deren Resorption zu schützen, wie dies unter anderem die Versuche von Mayerhofer & Přibram zeigen, welche den frischen, enteritischen Tier- und Menschendarm für artfremdes Serum, Toxine, Hämolysine, Fermente viel durchlässiger fanden als den normalen*).

Ob allerdings dieser Immunisierungsreiz seinen Ausdruck in merklichen Störungen des Eiweißstoffwechsels resp. in der nachweisbaren Produktion neuer proteolytischer Fermente finden muß, mag dahingestellt bleiben; denn wie die Beobachtungen von Friedemann & Isaac einerseits, von Schittenhelm & Weichardt andererseits lehren, bedingt die parenterale Einfuhr an sich ungiftiger, artfremder Eiweißkörper, sofern ihre Menge keine allzu große ist, keine weitere Aenderung des Eiweißstoffwechsels, indem die injizierten Eiweißstickstoffmengen entweder zum Teil retiniert, zum Teil bei der Ausscheidung der normalen Stickstoffausfuhr superponiert werden. Erst die wiederholte Applikation von an sich ungiftigen Antigenen führt zu toxischem Protoplasmazerfall mit seinen für den Stoffwechsel deletären Folgen. Wenn man berücksichtigt, mit welch geringen Quantitäten selbst nur einmal applizierter Antigenmengen schon beträchtliche Immunkörperbildung erzeugt werden kann, wie dies ja die Beobachtungen von Obermayer & Pick bei den Präzipitinen, von Friedberger & Dorner bei den Choleraendotoxinen und Hämolysinen dartun, so wird man zu der Annahme gedrängt, daß der Immuni-

*) Seit Ehrlichs berühmten, durch Fütterung per os durchgeführten Ricin-Immunisierungen wurden zahlreiche Immunisierungsversuche auf oralem und rectalem Wege, teils mit Bakterien (Shiga, Yoshida, Breton & Petit, Fornario, Löffler, C. Sternberg, Chvostek), teils mit Toxinen (Ishizaka) und verschiedenen Eiweißkörpern (Cantacuzène, Bertarelli, Ascoli, Ganghofner und Langer u. a.) mit schwankendem Erfolge angestellt; auf dieselben kann hier nicht näher eingegangen werden. Interessante Angaben über die Bedingungen der Durchlässigkeit der Magen-Darmschleimhaut für Antigene und Toxine bei verschiedenen Tieren finden sich in den Arbeiten von Remlinger, Mühlens, Dahm & Fürst, sowie von Clintock, Charles & King.

sierungsreiz im Eiweißstoffwechesel nicht zum Ausdrucke kommen muß, zumal wenn es sich um ungiftige Antigene handelt. In diesem Zusammenhange erscheint es auch bemerkenswert, daß vielfach zwischen der parenteralen Einführung von arteigenem, also sicher nicht antigen wirkendem, und artfremdem Eiweiß in bezug auf den Eiweißstoffwechsel kein durchgreifender Unterschied besteht und daß die bisher zwischen den beiden Eiweißarten aufgefundenen Differenzen, wie sie die Untersuchungen von Friedemann & Isaac, Lommel & Rona und Michaelis lehren, im wesentlichen auf individuellen Schwankungen beruhen in ähnlicher Weise, wie dies auch neuestens Frank & Schittenhelm für die Brauchbarkeit des arteigenen Nahrungseiweißes zum Ersatz von Körpereiweiß feststellen konnten.

Auch der äußerst interessante Nachweis von proteolytischen Fermenten, wie er durch Abderhalden und seine Mitarbeiter nach parenteraler Einfuhr von Eiweißstoffen und Peptonen geführt wurde, kann nicht zur Erklärung der antigenen Wirkung von Eiweißkörpern herangezogen werden, da einerseits das Auftreten dieser Fermente unabhängig von den Immunitätsvorgängen erfolgt, andererseits auch nach Einfuhr von nicht antigen wirkenden Kohlenhydraten, sobald sie mit Umgehung des Magen-Darmtraktes in den Organismus geschieht, nach Untersuchungen Weinlands, welche durch Abderhalden & Kapfberger volle Bestätigung erfuhren, ebenfalls zuckerspaltende Fermente im Blute auftreten. Auch hier ist es bemerkenswert, daß in einzelnen Fällen arteigenes Blut dieselbe Wirkung ausübt, wie artfremdes, allerdings insbesondere in solchen Fällen, in denen das Blut von Tieren (Hunden) derselben Art, jedoch verschiedener Rasse abstammt, also nach Abderhalden „blutfremd“ ist (Abderhalden & Kämpf). Immerhin aber erscheinen uns diese Befunde nicht ohne wichtige Analogie zu den Immunitätserscheinungen, indem auch sie eine gewisse Spezifizität in der Weise zeigen, daß nach Darreichung von Proteinen nur proteolytische, nach Darreichung von Kohlenhydraten nur glykolytische Fermente erzeugt werden, eine weitgehende Aehnlichkeit also zu der allerdings viel differenzierteren Spezifizität der Antigenwirkungen.

Wenn wir auch nach dem oben Gesagten gröbere Veränderungen des Eiweißstoffwechsels und des Fermenthaushaltes des Organismus als charakteristische Wirkungen der Antigene nicht voraussetzen dürfen, so nötigt der Begriff der Antigenwirkung zu der Annahme, daß es sich in allen Fällen um assimilationsfähige, dem intermediären Abbaue wohl ungewohnte, jedoch immerhin zugängliche Stoffe handelt, welche mit den Zellen in Wechselwirkung treten müssen. Es scheint daher bis zu einem gewissen Grade die Assimilationsfähigkeit resp. Abbaufähigkeit der betreffenden Substanz im Zellstoffwechsel eine Vorbedingung für deren Antigenwirkung zu sein, wobei offen bleiben soll, ob die Veränderungen auf rein fermentativer Spaltung oder einer Phasenänderung des physikalisch-chemischen Zustandes beruht. Es ist klar, daß hierbei neben den Arteigenschaften des Protoplasmas der Zelle im wesentlichen die konstitutiven Eigenschaften des betreffenden Körpers für die Art und den Grad der Aufspaltung resp. für die Assimilation bestimmend sein werden und daß durch sie geregelt werden muß, wo der Abbau des großen Moleküls einzusetzen und wo er

sein Ende zu finden hat. Von leicht spaltbaren niedrig molekularen Körpern wissen wir, daß sie schlechte oder keine Antigene sind, für sie genügen die normalerweise vorhandenen Einrichtungen, um sie dem Zellstoffwechsel dienstbar zu machen. Dagegen scheint die schwere Assimilationsfähigkeit einer weitgehenden Aufspaltung unzulänglicher, großer, kolloidaler Molekularkomplexe der Antigenwirkung günstig zu sein: denn für diese müssen neue Prozesse eingeleitet werden, welche in modifizierter Form jene spaltende und synthetisierende Arbeit übernehmen, welche sonst die Fermente und vielleicht auch die Zellen des Digestionstraktes zu leisten haben (siehe Fr. Hamburger). Es sei hier daran erinnert, daß die nur schwer im Stoffwechsel aufspaltbaren aromatischen Kerne in exquisiter Weise die spezifischen Wirkungen der Antigene beeinflussen und daß gerade das eines aromatischen Ringes entbehrende klassische Eiweißkolloid, der Leim, keine Antikörper zu erzeugen vermag, so daß es nahe läge, neben dem zweifellos für den Assimilationsvorgang wichtigen physikalisch-chemischen Zustand gerade dem aromatischen Kerne für die Richtung der Aufspaltung und damit der Spezifizität des einzuleitenden Prozesses eine maßgebende Rolle zuzuweisen. Es scheint auch nicht unmöglich, das Verhalten des Leims mit dessen durch das Fehlen der aromatischen Gruppe bedingten differenten Aufspaltung im Organismus in Beziehung zu bringen und weniger mit dessen von manchen Autoren, wie Körösy, supponierten Resistenz, da sich die zweifellos äußerst resistenten Keratinsubstanzen der Haare, Pferde- und Kuhhufe und Kuhhörner in höchst merkwürdiger Weise nach den Untersuchungen von Uhlenhuth & Steffenhagen, insbesondere aber von Krusius als gute Antigene erwiesen.

Ist es auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse nicht möglich, das Wesen des Immunitätsreizes völlig klarzustellen, so möchten wir doch einen Teil der rätselhaften Erscheinungen mit der ungewohnten Arbeit der Körperzellen, gerade die intermediär nur schwer abbaufähigen, großmolekularen, kolloiden Eiweißkomplexe der Assimilation zuzuführen, erklären, indem wir gleichzeitig die *Antigene als intermediär schwer oder unvollständig abbaufähige Eiweißkolloide* betrachten. Diese Vorstellung läßt sich in Uebereinstimmung bringen mit den Anschauungen, welche seit Ehrlich & R. Pfeiffer in ähnlicher Weise zur Erklärung mannigfacher Immunitätsreaktionen von zahlreichen Forschern herangezogen wurden und neuestens durch die Forschungen über Anaphylaxie*) und Endotoxinwirkung**) eine experimentelle Begründung zu erfahren schienen.

II. Bedeutung der Kolloidnatur der Antigene für deren Reindarstellung. Reaktionsverlauf und Wirkungsweise.

Die zwei kardinalen Charaktere aller Antigene, ihre Kolloidnatur einerseits und ihre Eiweißnatur andererseits, verleihen den Antigenen eine Reihe bemerkenswerter Eigenschaften und bestimmen naturgemäß den Gang und den Ausfall der Antigen-Antikörperreaktionen in vitro, wie sie auch für die Wirkungen

*) Siehe die kritische Abhandlung Schittenhelms in Weichardts Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung, 1910, S. 115: „Ueber Anaphylaxie vom Standpunkte der pathologischen Physiologie und der Klinik".

**) Daselbst, R. Pfeiffer, Ueber Bakterien-Endotoxin und ihre Antikörper.

in vivo verantwortlich sind. Durch die Arbeiten von Bordet, Landsteiner, Biltz, Zangger, Pauli, Nernst, Henri, Buxton u. a. wurde gezeigt, daß die wichtigsten Immunitätsphänomene, mene, wie die gegenseitige Bindung von Antigen und Antikörper, die quantitativen und zeitlichen Reaktionsbedingungen, die Phänomene der optimalen Niederschlagsbildung, die Beeinflussung der Prozesse durch Elektrolyte zahlreiche Analoga finden in den gleichsinnig verlaufenden, gut studierten Gesetzmäßigkeiten kolloidaler Reaktionen. So kommt es, daß viele Antigenreaktionen scheinbar unabhängig von der rein chemischen elementaren Zusammensetzung der Antigene hauptsächlich beeinflußt werden durch physikalisch-chemische Momente des Antigens, wie die Reaktion, die Lösungsbedingungen, den Quellungszustand, den Verteilungsmodus, die elektrische Ladung, innere Reibung, die Spannungs-, Größen- und Energieverhältnisse der Oberflächen, sowie deren gegenseitige Durchdringung, ein Phänomen, auf welches nach Zangger eine Reihe von Immunitätsvorgängen zurückgeführt werden kann. Nach Landsteiner lassen sich die Immunitätsreaktionen der Hauptsache nach auf zwei Grundtypen zurückführen, von denen der eine Typus der einfachen Vereinigung zweier Kolloide entspricht, wie dies bei der Agglutination, Präzipitation und bei dem Zusammentritte von Toxin und Antitoxin geschieht, während der zweite sich als eine durch Kolloide oder deren Kombinationen bedingte Destruktion von Lipoideiweißverbindungen oder lipoidhaltigen Membranen und dadurch hervorgerufenen Austritt von löslichen Zellbestandteilen darstellt, wie dies bei der Hämolyse und gewissen Toxinwirkungen (Tetanus, Cobra, Botulismus) zu beobachten ist. Bei allen diesen Antigenreaktionen sind jedoch — ebenfalls in Uebereinstimmung mit den bei Kolloidreaktionen gemachten Erfahrungen — neben den qualitativen Verhältnissen auch die quantitativen Reaktionsbedingungen, insbesondere die in Reaktion tretende Antigenmenge und ihr relatives Verhältnis zu den übrigen wirksamen Komponenten des Reaktionsgemisches von größter Wichtigkeit; die Störung des für den Reaktionsverlauf günstigsten quantitativen Verhältnisses führt leicht zu Hemmungsphänomenen, wie man sie häufig bei der Agglutination, Präzipitation, Hämolyse und Komplementfixikation und Bakteriolyse (Neisser-Wechsbergsches Phänomen) vorgefunden hat. Wie sehr das quantitative Verhältnis des Antigens und Antikörpers auch bei den Reaktionen in vivo von Ausschlag ist, beweisen deutlich die quantitativ abstufbaren Bedingungen zur Auslösung der spezifischen anaphylaktischen Shockwirkung (Doerr & Russ, Friedberger) und die neuesten von R. Pfeiffer und G. Bessau an Typhus-Endotoxinen durchgeführten äußerst wichtigen Entgiftungsphänomene, welche unabhängig von diesen Autoren bereits vor längerer Zeit an giftigen Typhusbacillenextrakten E. P. Pick gemeinsam mit H. Berger in gleicher Weise feststellen konnte.

Die Erkenntnis, daß die Antigene Kolloide und durchaus den die Kolloidchemie beherrschenden Gesetzmäßigkeiten in ihren Reaktionen unterworfen sind, hat für die Beurteilung der Antigene als chemische Individualitäten eine große Wichtigkeit. Wir haben bereits früher gesehen, daß alle Versuche, die Antigene durch weitgehende Trennung von den ihnen „anhaftenden" Eiweißkörpern rein darzustellen, als gescheitert angesehen werden müssen; der Umstand, daß die kolloidale Beschaffenheit für die Antigenwirkung unbedingt nötig

ist und daß die Antigen-Antikörperreaktionen als Kolloidreaktionen anzusehen sind, läßt die Annahme als nicht unwahrscheinlich gelten, daß wir es bei den Antigenen im allgemeinen nicht mit chemischen Individualitäten im gewöhnlichen Sinne der organischen Chemie zu tun haben, sondern mit großen Kolloidkomplexen, bei denen die Bedeutung der elementaren Zusammensetzung und des konstitutiven Aufbaues häufig in den Hintergrund gedrängt wird durch die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die dadurch entwickelten Energien, wenn auch, wie selbstverständlich, dem rein chemischen Gefüge des Komplexes zum Teil als Grundlage, zum Teil als Folge der physikalisch-chemischen Vorgänge eine gleichartige Rolle zufällt. Es scheint mir daher sehr wohl möglich zu sein, daß sich die chemische und wohl auch biologische Individualität eines Toxins, je nach dem Milieu, in dem es sich befindet, ändern wird, ja sogar, daß während des Wachstums einer Kultur die chemische Zusammensetzung des produzierten Giftes in dem Maße variiert, als in die Nährflüssigkeit die übrigen mehr minder spezifischen Stoffwechselprodukte der betreffenden Kultur, sei es Fermente, Leibesbestandteile, Spaltungsprodukte übergehen, mit denen das Gift infolge seiner kollodialen Natur in vorübergehende oder dauernde Beziehungen tritt. So erklären sich die häufig wechselnden Angaben über die chemische Natur eines toxischen Antigens, wie z. B. des Schlangengiftes, welches bald als Globulin, bald als Ablumose, bald als ein eiweißfreies Derivat, welches nur mit Eiweißkörpern Verbindungen eingeht, beschrieben wird, oder bezüglich des Tetanustoxins, das sich zum Teil als Albumose aussalzen läßt, zum Teil den nicht mehr aussalzbaren Peptonen oder weiteren Eiweißspaltungsprodukten angehört, oder bei dem Tuberkulin, dessen Zusammensetzung mit der Art des Nährbodens ähnlichen Schwankungen unterliegt. Insbesondere werden dort Aenderungen der Zusammensetzung zu erwarten sein, wo infolge autolytischer oder anderer fermentativ proteolytischer Prozesse ein Abbau der Bakterien und eiweißhaltigen Nährbestandteile eintreten kann, da hier einerseits von vornherein die Möglichkeit der Bildung verschiedener mehr minder toxischer Abbaustufen gegeben ist, andererseits durch gegenseitige Adsorptionsvorgänge innerhalb der Kulturflüssigkeit die mannigfachsten kollodialen Komplexe entstehen können, wie dies schon aus den unter Picks Anleitung ausgeführten Untersuchungen von E. Zak hervorgeht, welche zeigen, daß die durch die proteolytischen Fermente der Pyocyaneuskulturen gebildeten hochmolekularen Eiweißspaltungsprodukte, wie Albumosen, schon während des Spaltungsprozesses leicht zu Kondensations- oder Adsorptionsverbindungen neigen.

Daß diese Verhältnisse nicht allein für bakterielle Gifte, sondern für die verschiedenartigsten Antigene zutreffen müssen, geht aus den zahlreichen Erfahrungen über die Adsorptionserscheinungen von Kolloiden untereinander hervor, so beispielsweise aus den Untersuchungen von André Mayer über die künstliche Bildung von Lecithalbumin, Nukleoalbumin und Jecorin aus ihren kolloidalen Bestandteilen, aus den zum Teile sehr alten Beobachtungen über die große Bedeutung der Adsorption für die Fermente und deren Wirkungen, und endlich schon aus der allerdings spezifischen Adsorption, wie sie zwischen Antigenen und Antikörpern bei ihrer gegenseitigen Bindung statt hat. Wenn man also auch vielfach Antigene von unwirksamen Eiweißkörpern „reinigen“ kann, so wird man stets dabei zu berück-

sichtigen haben, daß gerade die Anwesenheit von Eiweißkörpern nicht als lästige Beimengung anzusehen ist, sondern daß diese Kolloide an der Wirkung des Antigens in mannigfachster Weise beteiligt und für dieselbe häufig maßgebend sind. Dabei wird es durchaus nicht gleichgültig sein, ob die etwa durch Adsorption herbeigeführte Verbindung des Eiweißkörpers mit dem Toxin oder dem Antigen eine feste, auch zu chemischen Veränderungen führende dauernde Verbindung ist, oder nur eine lockere reversible und dissoziable Vereinigung darstellt, welche vom Organismus wieder leicht zerlegt werden kann und die erst nach längerer Zeit zu einer Verfestigung und etwa zu chemischen Verbindungen Anlaß gibt. Gerade in der Bildung von für den Organismus nicht leicht reversiblen kolloidalen Adsorptionsverbindungen scheint die Möglichkeit zu liegen, auch solche Körper, denen zunächst keine Antigenwirkung zukommt, in Antigene umzuwandeln, ein Problem, welches mir von großer Wichtigkeit zu sein scheint und dessen Lösung auf dem angedeuteten Wege zu suchen wäre.

Daß die Antigene leicht und häufig Adsorptionsverbindungen eingehen und dabei auch ihre biologischen Eigenschaften bedeutend ändern, zeigen insbesondere die von Biltz, Landsteiner und seinen Schülern Stankovicz, Raubitschek, Russ, von E. Zunz u. a. an Agglutininen (Abrin), Hämolysinen, Tetanus-, Diphtherie- und Cobra-Toxin unter Anwendung der mannigfachsten Adsorbentien studierten Adsorptionsprozesse. Welch entscheidende Rolle gerade die Anwesenheit von Eiweißkörpern für die Antigene und Gifte überhaupt spielt, geht aus zahlreichen Beispielen hervor. So berichtet Jacoby, daß sein durch Salzfällung nach vorhergehender Trypsinverdauung dargestelltes, eiweißarmes Ricin sowohl durch Trypsin, wie auch durch Wasserstoffsuperoxyd leicht zerstört wird, während es in eiweißhaltiger Lösung trypsinfest ist und von Wasserstoffsuperoxyd nur langsam angegriffen wird. Das eiweißfreie Ophiotoxin von Faust wird zum Unterschiede von dem nativen Cobragifte subkutan nur langsam resorbiert, wirkt subkutan beigebracht 12mal schwächer als das eiweißhaltige Gift und weist auch mit der Abnahme an biuretgebenden Stoffen eine größere Veränderlichkeit und Zersetzbarkeit auf, so daß Faust den Schluß zieht, daß im nativen Cobragifte das Ophiotoxin salz- oder esterartig an Eiweiß oder an eiweißartige Stoffe gebunden ist und „daß Ophiotoxin durch die Art der Bindung an Eiweiß von den im freien oder ungebundenen Zustande leicht eintretenden und Unwirksamwerden herbeiführenden Veränderungen im Molekül geschützt ist“. Diese Annahme könnte auch mit anderen, experimentell gefundenen Tatsachen in Einklang gebracht werden, wie z. B. mit der Beobachtung, daß Eiweiß, insbesondere Serumeiweiß in vielen Fällen die Adsorption der Antigene an andere Kolloide, Emulsoide oder Suspensionen, durch welche Prozesse die antigenen oder giftigen Wirkungen modifiziert resp. vernichtet werden, zu verhindern imstande ist. So wird bei Gegenwart von Serum, Albumosen, Gelatine oder Organeiweiß die hämolytische Wirkung von ölsaurem Natron aufgehoben (Landsteiner, Joannovics & Pick); in gleicher Weise wird auch die entgiftende Wirkung dieser Seife auf Diphtherie- und Tetanustoxin durch die angeführten Stoffe gestört (Raubitschek & Russ); das Serumeiweiß schützt weiter das Tetanustoxin vor der deletären Wirkung von Ca- und Al-Ionen (Pick & O. Schwarz), wie es auch andererseits vielfach die Ad-

sorption des Diphtherietoxins durch Suspensoide und Kolloide hindert (Jacqué & Zunz). Wie kräftig die entgiftende Wirkung von Eiweißkörpern unter Umständen zu sein vermag, geht aus den Untersuchungen von Schittenhelm & Weichardt hervor, in denen die äußerst giftig wirkenden Protamine, wie z. B. das in der Menge von 0,015—0,018 g pro 1 kg Hund tödlich wirkende Clupein Kossels, durch Zusatz von Gelatine, Kasein und ähnlichen Eiweißkörpern ihre Giftigkeit völlig verlieren, ähnlich wie diese basischen Körper ja auch in dem Zellkern durch ihre salzartige Bindung zumeist mit der Nukleinsäure ebenfalls ihrer Giftigkeit beraubt sind. Auf Grund dieser Ausführungen wird man die Vorstellung nicht von der Hand weisen können, daß die Antigene als Kolloide biologischer Herkunft in den meisten Fällen derartige Adsorptionsverbindungen eingehen und auf diese Weise erhebliche Schwankungen ihrer jeweiligen chemischen Zusammensetzung aufweisen können, ohne daß wir die Berechtigung hätten, die etwa adsorbierten Stoffe als für die spezifische Wirkung gleichgültige Beimengungen anzusehen.

Es wird nach dem soeben Erörterten durchaus nicht wundernehmen, wenn auch andere Kolloide biologischer Herkunft, welche keine Eiweißkörper sind und auch durchaus keine Antigene im Sinne der eingangs angeführten Definition darstellen, oder selbst anorganische Kolloidkomplexe unter besonderen Verhältnissen in vitro oder manchmal auch in vivo zum Teile solche Reaktionen vollführen können, wie echte Antigene. Solche Reaktionen, die wahrscheinlich auf der Fähigkeit dieser Körper beruhen, größere kolloide Komplexe unter günstigen Bedingungen zu bilden oder wenigstens derartige Prozesse durch ihre Anwesenheit im Sinne einer Verzögerung oder Beschleunigung zu beeinflussen, stellen zweifellos klassische Kolloidreaktionen dar. So z. B. fanden Sachs & Rondoni, sowie Hessberg das bei Kolloidreaktionen häufig zu beobachtende Gesetz auch bei der Wassermannschen Reaktion bestätigt, daß nämlich die Geschwindigkeit, mit welcher die reagierenden Komponenten zusammengebracht werden, in dem Endzustande des Systems, der sich hier durch die Komplementfixation ausprägt, ihren Ausdruck findet. Man hat gerade bei der Bordet-Gengouschen Komplementreaktion und bei der auf dem gleichen Phänomen basierenden Wassermannschen Luesreaktion eine ganze Reihe nichtspezifischer Kolloide kennen gelernt, welche in vitro nach Art der echten, spezifischen Antigene wirken; hier wären auch anzuführen die bekannten Versuche von Landsteiner & Jagic über die Beschleunigung der Kieselsäure-Hämolyse durch Lecithin und die Untersuchungen über die Darstellung künstlicher Komplemente nach Liebermann, Noguchi, v. Knaffl-Lenz u. a.). Es wäre jedoch weit gefehlt, aus diesen Phänomenen allein etwa die Antigennatur dieser Körper zu folgern, wie dies wohl mit Unrecht hie und da geschieht; daß unter Umständen selbst anorganische Suspensoide, wie Kaolin und $BaSO_4$ die Stelle der echten Antigene bei derartigen Reaktionen vertreten können, wurde ja jüngst durch die interessanten Beobachtungen über die Bildung des Anaphylaxiegiftes von Keysser & Wassermann gezeigt. Von großem Interesse sind auch die hierher gehörigen Angaben Jacobis und Hausmanns, daß manche nicht antigen wirkenden kolloidalen Gifte, wie das Colchicin, Saponin und Tannin, bei Kaltblütern oder winterschlafenden Tieren (Fledermäusen) in der gleichen Weise eine be-

deutende Verzögerung oder völlige Aufhebung ihrer Wirksamkeit erfahren, wie die echten Toxine (Tetanus-, Botulismustoxin, Abrin), für welche durch die Beobachtungen von COURMONT & DOYON, BILLINGER, H. MEYER und seinen Schülern HALSEY, RANSOM und HAUSMANN ein derartiges Verhalten festgestellt wurde; ähnlich gelingt es auch nicht nach den Erfahrungen von METSCHNIKOFF, V. DUNGERN & HAUSMANN bei Kaltblütern oder winterschlafenden Tieren mit anderen echten Antigenen eine nennenswerte Immunkörperbildung anzuregen. Da bei nicht kolloidalen Giften, wie bei Alkaloiden (Strychnin, Pilocarpin u. a.) nach den Untersuchungen KOENINGKS kein derartiger Unterschied der Wirkung besteht, scheint es nicht ungerechtfertigt, gerade in dem kolloidalen Zustande der oben angeführten Gifte den Grund der Uebereinstimmung mit den Antigenen zu vermuten.

III. Beziehungen der Molekulargröße zu den biologischen Eigenschaften der Antigene.

In mehr minder innigem Zusammenhange mit der Bedeutung der Kolloidnatur für die Antigenwirkung steht der Einfluß, welchen die Molekulargröße der betreffenden Substanzen auf die Auslösung der Immunphänomene ausübt; es ist dabei allerdings vorläufig unbekannt, welchen Effekt bei der Aenderung der Molekulargröße eines Körpers die gleichzeitig stattfindenden Strukturänderungen auf den Verlauf der Reaktionen bewirken. Daß jedoch hierbei auch den letzteren eine wichtige Rolle zufällt, kann wohl nicht bezweifelt werden. Es wurde bereits früher erwähnt, daß bei dem proteolytischen Abbau in der Regel der Antigencharakter entweder völlig verloren geht oder eine bedeutende Einbuße erfährt, wie das eklatant die Präzipitinreaktion zeigt, wenn native Eiweißkörper durch die Pepsin-Salzsäureverdauung aus dem Stadium des koagulablen Eiweißes in das Stadium der nicht koagulablen Albumosen und Peptone übergeführt werden (OBERMAYER & PICK, MICHAELIS & OPPENHEIMER); auch eine Aenderung der Reaktionsbreite gegenüber dem ursprünglichen ungespaltenen Antigen kann vorkommen, wie sie die durch kurzdauernde Trypsin-Sodaverdauung hergestellten Verdauungsgemische aufweisen (OBERMAYER & PICK, PALTAUF). Sehr ausgeprägt tritt die Bedeutung der Molekulargröße auch bei dem anaphylaktischen Vergiftungsbilde hervor, indem auch hier die Regelmäßigkeit der mit hochmolekularen Eiweißprodukten auszulösenden Erscheinungen mit dem Uebergange zu niedrigmolekularen Spaltungsprodukten abnimmt, wie sich schon aus den Versuchen von PICK & YAMANOUCHI, GIDEON WELLS u. a. ergibt. Auch neuere Versuche von ABDERHALDEN & KÄMPF scheinen das gleiche Verhalten zu illustrieren; diese Autoren versuchten mit verschiedenen hochmolekularen Polypeptiden den anaphylaktischen Shock resp. den hierbei eintretenden, allerdings nicht ganz eindeutigen Temperatursturz zu erzeugen; während die einfacher zusammengesetzten Polypeptide, wie Glycyl-l-tyrosin, dl-Leucyl-glycin oder das Pentapeptid l-Leucyl-triglycyl-glycin keine typischen anaphylaktischen Erscheinungen hervorzurufen vermochten, erhielten die beiden Forscher bei dem mit dem Dekapeptid l-Leucyl-oktaglycyl-glycin vorbehandelten Tiere, sowie bei einem noch höher molekularen Peptid, dem l-Leucyl-triglycyl-leucyl-oktaglycyl-l-leucin einen deutlichen Temperaturabfall

von 3—5 °. Von Interesse ist auch, worauf Schittenhelm wiederholt hinweist, daß die primäre Giftigkeit, wie sie sich in der Beeinflussung der Temperatur, sei es Erzeugung von Temperatursteigerung oder Temperatursturz, des Blutbildes, der Einwirkung auf das Knochenmark, den Eiweißstoffwechsel, sowie in dem übrigen Befinden der Versuchstiere (Eintritt von allgemeiner Erschlaffung und Sopor) kundgibt, vielfach eine klare Abhängigkeit von der Molekulargröße zeigt, indem die höher molekularen Substanzen und Körpergemenge zumeist eine erheblich größere primäre Giftigkeit besitzen als die niedrigmolekularen, wie z. B. das durch seinen hohen Gehalt an Tyrosin ausgezeichnete Seidenpepton oder die Mono- und Diaminosäuren, falls letztere nicht in Mengen verabreicht werden, die zu erheblichen Störungen führen; freilich darf aber dabei nicht vergessen werden, daß auch niedrigmolekulare Eiweißspaltungsprodukte, denen keine Kolloideigenschaften mehr zukommen, infolge ihres rein strukturellen Aufbaues unter Umständen schwere Gifte sein können, wie z. B. das von Barger und Dale, sowie von Kutscher und Ackermann genauer untersuchte, schon in Bruchteilen von 1 mg pro kg Tier giftige β-Imidazolyläthylamin, sowie auch das seit langem als Eiweißspaltungsprodukt bekannte Para-Oxyphenyläthylamin, das nach den Untersuchungen von E. P. Pick in Dosen von 0,01—0,03 g pro kg Tier bei intravenöser Applikation eine Blutdrucksenkung mit charakteristischen Folgeerscheinungen beim Hunde zu erzeugen vermag.

Besonders deutlich scheint der Einfluß der Molekulargröße bei einigen toxischen Antigenen in ihrer einseitigen spezifischen Wirksamkeit ausgeprägt, wie z. B. bei dem Diphtherie- und Tetanustoxin. Diese Toxine, die wohl als Eiweißspaltungsprodukte, sei es als Albumosen oder noch höher aufgespaltene Eiweißderivate aufgefaßt werden müssen, zeigen als Antigene insofern eine eng begrenzte Reaktionsfähigkeit, als sie in der Regel nur Antitoxine erzeugen und keine anderen spezifischen Antikörper; insbesondere das Diphtherietoxin muß nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse als ein Antigen mit der am allerengsten begrenzten Wirkungssphäre bezeichnet werden, da es, soweit wir bisher wissen, keine anderen Immunkörper zu erzeugen imstande ist, als das gegen das Toxin gerichtete Antitoxin. Weder Präzipitine, Agglutinine, Hämolysine können mit Hilfe des Toxins hervorgerufen werden, noch die sonst nahezu ubiquitären komplementbindenden Antikörper sind im Diphtherie-Antitoxin vorhanden; ebensowenig können anaphylaktogene Wirkungen diesem Toxin zugesprochen werden. Wir nennen solche Antigene, welche nur nach einer Richtung wirkende Antikörper zu erzeugen vermögen, als monovalent*) wirkende Antigene, zum Unterschiede von den polyvalent wirkenden, welche die Entstehung einer größeren Anzahl von Immunkörpern anzuregen vermögen. Aehnlich wie das Diphtherietoxin verhält sich das Tetanustoxin, dem sich jedoch

---

*) Der Begriff monovalent darf hier nicht etwa als synonym mit dem von Ehrlich für die Antikörperwirkungen festgelegten Begriffe monotrop angesehen werden. Nach Ehrlich ist die Monotropie der Antikörper dadurch charakterisiert, „daß sie bakteriotrop oder allgemein parasitotrop sind, indem sie gegen die Bakterien oder deren als Krankheitsursache in Betracht kommende Stoffwechselprodukte (Toxine) gerichtet sind. Der Begriff der Monotropie deckt sich also hier mit dem Begriff der Spezifizität, der im Sprachgebrauch der Immunitätsforschung die monotrope Wirkung charakterisiert“. (Ehrlich, Beiträge zur exper. Pathologie u. Chemotherapie. Leipzig, Akadem. Verlagsgesell-

bereits das Tetanolysin zugesellt. Müssen wir auch die ausgeprägte spezifische Wirkung dieser beiden Toxine auf chemische strukturelle Eigentümlichkeiten beziehen, so erscheint der Wegfall der den hochmolekularen Eiweißkomplexen in so hohem Maße eigentümlichen Vielheit der antigenen Eigenschaften, welche wir als antigene Polyvalenz bezeichnen möchten, doch wohl am bequemsten durch die Annahme erklärlich, daß in dem kleineren Molekül entweder jene Gruppen fehlen, welche die polyvalente Wirkung erzeugen, oder daß das kleinere Albumosen- oder Pepton- oder Peptid-Molekül vermöge seiner veränderten physikalisch-chemischen Beschaffenheit nicht fähig ist, jene mannigfachen Wirkungen im Organismus hervorzurufen, wie der große kolloide Komplex. Einen gewissen Uebergang von diesen echten monovalenten Toxinen zu den polyvalenten Antigenen bietet das Tuberkulin, welches je nach seiner Herkunft aus aufgeschlossenen Bacillenleibern oder aus eiweißreichen oder aus eiweißfreien Kulturfiltraten bald mehr den Endotoxincharakter tragen, bald eher den echten Sekretionsgiften nahestehen wird; demgemäß schwanken auch die antigenen Eigenschaften des Tuberkulin je nach den verwendeten Präparaten, und es kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß dort, wo eiweißhaltige, durch Zerfall der Bakterienleiber entstandene größere giftige Molekularkomplexe vorhanden sind, auch die antigene Polyvalenz zu finden sein wird, die sich in der Erzeugung von Agglutininen, komplementfixierenden und anaphylaktischen und anderen Gegenkörpern ausprägt, während in den eiweißärmeren oder nur niedrigmolekulare Spaltungsprodukte enthaltenden Kulturflüssigkeiten neben der reinen Tuberkulinwirkung keine antigene Polyvalenz nachweisbar sein wird. Es kann wohl hier angeführt werden, daß die viel angefochtenen Anaphylaxieversuche von Yamanouchi nur mit dem aus alten Tuberkelbacillenkulturen gewonnenen, konzentrierten Tuberkulin gelangen, während, was meist in der Literatur unberücksichtigt bleibt, andere Präparate kein Ergebnis lieferten; so vermochten auch Baldwin & Krause nur durch Einverleibung wäßriger Extrakte gut gewaschener Tuberkelbacillen bei Meerschweinchen typische Anaphylaxie zu erzeugen, dagegen blieb die Vor- und Nachbehandlung der Tiere mit Alttuberkulin durchaus wirkungslos. Es dürfte daher die Molekulargröße für die Valenz der antigenen Wirkungen von großer Wichtigkeit sein und es scheint mir daher auch das von Bordet vorgeschlagene Einteilungsprinzip der Antigene, je nachdem dieselben imstande sind, Komplementbindung herbeizuführen oder nicht, in dem erörterten Sinne einer gewissen Berechtigung nicht zu entraten. Auch Centanni hebt den großen Unterschied in der Wirkung der natürlichen Proteine und der aus diesen ohne Verlust der Proteinmerkmale hervorgegangenen, ein kleineres Molekül umfassenden „peptonartigen" Antigene hervor und nennt die letzteren zum Unterschiede von den mit den Orthoproteinen erzeugten Antigenen Metantigene. Wie sehr u. a. die Molekulargröße des antigenen Kolloids von Einfluß auf die Immunreaktionen ist, zeigen in höchst

---

schaft m. b. H., 1909, S. 9). Wollte man etwa den Begriff der Monotropie auf die Antigenwirkungen übertragen, so würde sich ergeben, daß alle Antigene, da sie streng spezifische Wirkungen entfalten, monotrop sind, gleichgültig ob sie in unserem Sinne monovalent oder polyvalent sind.

interessanter Weise die Untersuchungen von E. Weil und W. Spät, nach denen Bakterienfiltrate aus Choleravibrionen oder Tuberkulin zum Unterschiede von den entsprechenden Bakterienemulsionen nicht imstande sind, die komplementbindenden Immunkörper zu verankern; daß jedoch auch diese unwirksamen Bakterienfiltrate, welche besser gelöste und niedriger-molekulare Kolloide enthalten wie die als Suspensionskolloide fungierenden Bakterien, sofort wirksam werden, wenn sie in eine (großmolekulare) Suspension übergeführt werden, geht aus dem sehr bemerkenswerten Versuche Weils hervor, nach welchem der sonst unwirksame Choleraextrakt den komplementbindenden Immunkörper spezifisch festzuhalten vermag, wenn der Extrakt durch Rinderserum niedergeschlagen als Präzipitat in Anwendung kommt.

Die Bedeutung der Molekulargröße der wirksamen Substanzen für den Immunisierungsvorgang ist hier nur ein spezieller Fall einer Allgemeinerscheinung; denn es ist sicher, daß die Molekulargröße der wirksamen Substanzen für alle Lebensvorgänge von weittragendster Bedeutung ist, indem sie zum Teil bestimmend ist für die Gesetze des osmotischen Druckes und der Diffusion, Vorgänge, welche, wie Zangger jüngst in lichtvoller Weise ausführte, einerseits die Beziehungen der Zellen untereinander und deren Größenverhältnisse bestimmen, andererseits die Voraussetzung fast aller das Leben bedingender Austauschvorgänge bilden. Leider haben wir gerade für die Molekulargröße der Antigene nur wenige sichere Anhaltspunkte; daß ihnen jedoch ein sehr hohes Molekulargewicht zukommt, ergibt sich schon aus ihrer proteinartigen Beschaffenheit und unter anderem aus ihrer äußerst geringen, wenn auch bei einigen Antigenen immerhin merklichen Diffusionsgeschwindigkeit. Diesbezüglich mögen hier die Versuche von Arrhenius & Madsen angeführt werden, welche die Diffusionskonstanten einiger Antigene und deren Antikörper gegen erstarrte Gelatine bei $+6^0$ in der Weise bestimmten, daß sie je nach dem Diffusionsvermögen der Substanz nach Tagen und Wochen die Gallertsäule in den verschiedenen Schichten auf ihren Gehalt an der zu untersuchenden Substanz prüften; die Konstanten, gültig für 12^0 C und ausgedrückt in Tagen und Kubikzentimetern, ergaben im Vergleich zu NaCl folgendes:

für Natriumchlorid	0,94,
„ Diphtherietoxin	0,014,
„ Diphtherie-Antitoxin	0,0015,
„ Tetanuslysin	0,037,
„ Antitetanuslysin	0,0021.

Das Molekulargewicht dieser Substanzen dürfte nach Arrhenius & Madsen von derselben Größenordnung sein wie das für Hämoglobin von E. W. Reid aus dem osmotischen Drucke einer 1-proz. Lösung berechnete, das sich auf 48000 belief; das der Antitoxine schätzen die Autoren noch 10—100mal höher. Im Gegensatze zu dem sehr langsamen Diffusionsvermögen der erwähnten Substanzen haben Bang & Overton vor kurzem an Kaulquappenversuchen gefunden, daß das Cobratoxin relativ rasch diffundiert und diese Forscher schreiben daher diesem Gift, welches sie jedoch von der antigen wirkenden Komponente zu trennen geneigt sind, ein relativ niedriges Molekulargewicht zu.

IV. Die chemischen Grundlagen der Antigenspezifizität.

Es ist durch mannigfache Beobachtungen sehr wahrscheinlich geworden, daß, wie schon verschiedentlich hier betont wurde, die Kolloidnatur der Antigene allein nicht zur Erklärung aller Leistungen der Antigene herangezogen werden kann, sondern zumeist nur die unerläßliche Vorbedingung für die Einleitung der Antigenreaktion bildet, und daß deren weiterer Verlauf sehr wesentlich von dem strukturchemischen Aufbaue des reagierenden Körpers abhängig ist; so konnten es Pick & Schwarz durch Versuche, in denen eine Beeinflussung der Toxin-Antitoxinreaktion durch Adsorption von Salzen an die eiweißartigen Komponenten oder an das fertige Gemisch gelungen war, wahrscheinlich machen, daß der Neutralisationsvorgang Toxin-Immunserum in zwei Phasen vor sich geht, zunächst in der Phase der kolloiden Adsorption, dann in der der spezifischen Absättigung des Toxins, eine Anschauung, zu welcher auf Grund von anderweitigen Adsorptionsversuchen auch Jacqué & Zunz gelangt sind*). Zahlreiche weitere Tatsachen weisen dahin, daß die beiden Eigenschaften der Materie, die kolloidale Zustandsform derselben und die strukturchemische Zusammensetzung, so unabhängig sie auch sonst voneinander sein mögen, bei der Antigenwirkung in enger Zusammengehörigkeit stehen und naturgemäß beide an dem biologisch interessantesten Phänomen, der Spezifizität der Wirkung, Anteil haben. Die scharf umschriebene und dabei so ungemein variable Spezifizität, wie wir sie, mit wenigen Ausnahmen einiger fermentativen Prozesse, in so hervorragendem Maße kaum bei andersartigen Reaktionen vorfinden, erfordert einen fein abgestuften Mechanismus, welcher zu der Vorstellung drängt, daß die spezifische Wirkung der Antigene nicht allein auf einer einzigen Atomgruppierung oder einer einzigen physikalisch-chemischen Konstante beruhen kann, sondern daß die Spezifizität die Resultierende einer großen Reihe von verschiedenen Erscheinungen ist, welche ursächlich zusammenhängen dürften; erst der richtige Ablauf des einen Prozesses bedingt den Eintritt der zweiten und der nächstfolgenden Phase, kaum anders als das Oeffnen eines Schlosses den Zugang zum zweiten und dritten freigibt. So muß gerade bei der Spezifizität der Antigene in Rücksicht gezogen werden, daß die durch die kolloidale Gesamtstruktur bedingte Spezifizität und die von rein chemischen Strukturverhältnissen abhängende mannigfach ineinander greifen, was sich auch, wie weiter unten erörtert werden soll, experimentell feststellen läßt. Eine gewisse Analogie zu diesen Vorgängen findet man vielfach im Organismus bei solchen Reaktionen, welche nicht beliebig unabhängig nebeneinander verlaufen können, sondern sich in ihrem Verlaufe gegenseitig beeinflussen, wie dies z. B. bei manchen Oxydationen (siehe Höber: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, Leipzig 1906, S. 437 und 438) der Fall ist, Prozesse, welchen nach Ostwald große physiologische Bedeutung zukommt und die er als „gekoppelte Reaktionen“ bezeichnet. Höber

---

*) Es sei hier bemerkt, daß Wolff-Eisner die „Giftattraktion“ und „Giftfixation“ durch die Organzellen grundsätzlich getrennt wissen will und versteht unter „Giftattraktion“ eine Bindung, die im Tierkörper zurückgeht, so daß nach Injektion der mit Toxin behandelten Zellen Vergiftung eintritt, und unter Fixation jene Bindung, welche im Tierkörper nicht gelöst wird.

führt als besonders bemerkenswert jene Reaktionskoppelungen an, bei denen die Reaktion zwischen zwei Körpern gar nicht freiwillig erfolgen kann, sondern nur unfreiwillig, d. h. unter Zufuhr von Energie; diese unfreiwillige Reaktion wird durch die Koppelung ermöglicht, indem die freie Energie der durch die Koppelung entstehenden Reaktionszwischenstufe für die Umwandlung der einen Reaktionskomponente benützt wird. Es läge nahe, in unserem Falle der Kolloidreaktion die Aufgabe der Beschaffung der für den weiteren strukturchemischen Prozeß etwa nötigen Energie zuzuweisen.

Berücksichtigt man, daß einerseits der Prozeß der gegenseitigen Einwirkung der kolloidalen Systeme, sei es auf Grund gegenseitiger elektrischer Entladung amphoterer Kolloidteilchen (Landsteiner), sei es durch eine Abstimmung der Oberflächenkräfte (Traube) oder andere uns bisher unbekannte Momente, sich in streng spezifischer Weise abspielt und daß andererseits die sicher vorhandenen strukturchemischen Einflüsse sich in einer anderen Richtung ebenfalls spezifisch geltend machen, so wird es klar, daß durch die Interferenz dieser auf verschiedene Grundlagen zurückzuführenden auswählenden Momente eine große Anzahl von Variationen ermöglicht ist und daß jedes Antigen, sei es durch Beeinflussung seiner physikalischen oder seiner chemischen Eigenschaften, schon eine Aenderung seiner Spezifizität in bestimmter Richtung erfahren wird. Es ist nach dem eben Angeführten einleuchtend, daß alle Vorstellungen, welche die Ursache der Spezifizität der Antigene entweder nur auf strukturchemische Eigenschaften, wie die Ehrlichsche Seitenkettentheorie, oder nur auf die rein physikalische Beschaffenheit dieser Körper zurückführen wollen, wie etwa die Traubesche Theorie, nicht völlig dem Tatsächlichen Rechnung tragen können, sondern nur solche, welcher in gleicher Weise die chemischen und die physikalischen Eigentümlichkeiten berücksichtigen, wie z. B. etwa die Vorstellung Landsteiners, welche dahin geht, daß die Spezifizität der Immunsubstanzen in ähnlicher Weise von der chemischen Konstitution abhängt wie das elektive Verhalten verschiedener Farbstoffe, wobei für sie aber weiters die genaue Abstimmung der für das elektrische Verhalten maßgebenden saueren und basischen Gruppen dieser amphoteren Kolloide mitbestimmend ist; letztere Anschauung fand eine Stütze in den Untersuchungen von Landsteiner & Pauli, denen für Abrin, Ricin und das Agglutinin des Hühnerserums der Nachweis des amphoteren elektrischen Charakters bei elektrischen Durchströmungsversuchen gelungen ist.

a) Durch physikalisch-chemische Zustandsänderung des Eiweißes bedingte Spezifizität (Zustandsspezifizität).

Wenn wir uns über die Grundlagen der Spezifizität unter Berücksichtigung der angeführten Antigencharaktere Rechenschaft zu geben versuchen, so muß, soweit zunächst die mehr physikalisch-chemischen Charaktere in Frage kommen, neben den durch die kolloide Natur dieser Antigene bedingten spezifischen Gesetzmäßigkeiten auch wohl der wechselnden Molekulargröße dieser Stoffe für die Entfaltung der Spezifizität ein bestimmter Einfluß zugeschrieben werden, wie dies schon kurz erwähnt wurde. Je größer das Molekül und die Zahl der in demselben vereinigten reaktionsfähigen Gruppen, um so größer die Möglichkeit mit verschiedenen

Zellen des Organismus in Beziehung zu treten und die einer Reaktion ungünstigen Bedingungen innerhalb des großen Moleküls zu überwinden. Die Erhaltung des nach Landsteiner & Pauli für die Kolloid- und Immunreaktionen so wichtigen amphoteren elektrischen Charakters dürfte unter sonst gleichen Verhältnissen bei einem großen Molekül relativ leichter gelingen als bei einem kleinen; die einseitige Beeinflussung der elektrischen Ladung läßt naturgemäß, falls wir es nicht mit hauptsächlich basischen oder vorwiegend saueren Komplexen zu tun haben, bei einem kleinen Molekül eine raschere und weit gröbere Verdrängung aus dem amphoteren Gleichgewichte zu als bei einem größeren. So sei erinnert an die viel selektivere Agglutination der roten Blutkörperchen durch die komplexeren amphoteren Serumagglutinine verschiedener Tierarten (Landsteiner) gegenüber der völlig unspezifischen Agglutination durch die niedrigmolekularen, basischen Protamine und Histone. Andererseits aber müssen naturgemäß große Molekularkomplexe gleichzeitig einen nivellierenden Einfluß auf die Ausbildung einer einseitigen, scharf ausgeprägten Spezifizität ausüben; denn in größeren Molekularkomplexen wird notgedrungen erstens eine größere Anzahl von übereinstimmend gebauten und übereinstimmend reagierenden Gruppen, nach Ehrlich Partialrezeptoren, zu finden sein, zweitens wird die Aenderung einer einzigen Gruppe innerhalb des Moleküls sich nur wenig abheben in dem Zusammenspiel aller anderen Molekulargruppen. Daher vielfach die Uebereinstimmung in der spezifischen Wirkung der verschiedenen nativen Eiweißkörper eines und desselben Tieres, ja sogar verschiedener Tierarten und ganzer Tierklassen, daher auch die schärfer ausgeprägte Spezifizität bei kleineren Molekularkomplexen, wie z. B. dem Diphtherie- und Tetanustoxin, bei denen durch Wegfall einer größeren Anzahl reagierender Komplexe die Vielheit der antigenen Wirkung verloren geht, dafür aber die monovalente Antigenwirkung ohne störende Einflüsse rein und scharf zur Geltung kommt. Die bedeutende Molekulargröße und die durch dieselbe bedingten physikalischen Eigenheiten des Antigens ermöglichen es, daß sich bei manchen Antigenen besondere Spezifizitätsqualitäten künstlich herbeiführen lassen, die bei Antigenen von geringerem Molekulargewicht nicht nachgewiesen werden können. Hierher gehören vor allem jene antigen wirkenden Eiweiße, welche durch Erhitzen leicht eine Zustandsänderung derart erfahren, daß sich größere Kolloidkomplexe bilden, welche unter Umständen — so bei sauerer Reaktion und Anwesenheit von Neutralsalzen — zur sichtbaren Koagulation führen können; bei Hitzeeinwirkung derartig reagierende Antigene ändern interessanterweise ihre ursprüngliche antigene Fähigkeit nach dem Erhitzen, so daß sie nunmehr unter anderem Immunkörper zu erzeugen imstande sind, welche auf die durch das Erhitzen herbeigeführte Zustandsphase des Antigens abgestimmt sind. Dies gelingt leicht mit Hilfe der Präzipitinreaktion nachzuweisen, wenn die Vorbehandlung z. B. mit erhitztem, vor der Koagulation durch Verdünnen mit destilliertem Wasser geschütztem Serumeiweiß stattgefunden hat; das erhaltene Immunserum wirkt nunmehr im Gegensatze zu einem mit nativem Eiweiß erhaltenen auch auf erhitztes Serumeiweiß ein (Obermayer & Pick, W. A. Schmidt). Diese Aenderung der spezifischen Eigenschaften des Antigens prägt sich auch bei der Erzeugung der spezifischen anaphylaktischen Shockwirkung aus, wie dies schon Pick & Yamanouchi nachzuweisen versuchten und wie dies neuerdings in

sehr eklatanter Weise Besredka mit erhitzter und nicht erhitzter Milch feststellen konnte.

Daß auch durch Einwirkung von Kälte gewisse Zustandsänderungen der Antigene entstehen und damit gleichzeitig Aenderungen der antigenen Fähigkeiten auftreten, wurde zunächst von Perrone an bei —15⁰ bis —17⁰ 6 Stunden lang gekühlten Typhuskulturen gezeigt; es konnte hierbei festgestellt werden, daß nach Verimpfung derartiger Kulturen im Serum der vorbehandelten Tiere ein viel beträchtlicheres Agglutinationsvermögen auftrat als bei solchen, die mit Normalkulturen geimpft worden waren. Außerdem wiesen die gekühlten Kulturen eine bedeutend abgeschwächte, bei Zimmertemperatur jedoch reversible Virulenz gegenüber den Normalkulturen auf; die damit vorbehandelten Tiere erlangten auch bemerkenswerterweise keine Immunität gegen virulente Kulturen. Noch interessantere Ergebnisse erzielte Olivi, welcher mit bei +1⁰ und +2⁰ gekühlten roten Meerschweinchenblutkörperchen, die schon an sich vom spezifischen, mit normalen Blutkörperchen hergestellten Immunhämolysin schlechter gelöst werden als normale Blutkörperchen, Kaninchen vorbehandelte; er erhielt auf diese Weise in einem von 5 Fällen ein Immunhämolysin (Hypothermolysin), das vorzüglich die gekühlten Erythrocyten löste, aber nur wenig oder erst in großen Dosen auf normale Blutkörperchen wirkte.

Aber auch noch auf andere Weise herbeigeführte Zustandsänderungen dieser großmolekularen Systeme führen in ähnlicher Weise eine Aenderung der spezifischen Antigenwirkung herbei, wie z. B. Alkalialbuminatbildung, die ja zum Teil auch beim Erhitzen statthat, Acidalbuminbildung, die Einwirkung von Formaldehyd auf Eiweiß oder die längere Einwirkung von Stoffen, welche das Eiweiß durch Beförderung der Bildung größerer Molekularkomplexe in ähnlicher Weise verändert wie die Hitzewirkung, so z. B. die langsame Einwirkung von Toluol oder Chloroform (Obermayer & Pick). Auch der Eintritt von Metallionen, wie Blei, Eisen, Quecksilber in das Bakterieneiweiß ändert ebenfalls in ähnlichem Sinne wie das Erhitzen der Bakterien die Spezifizität derselben, wie sich dies in dem Agglutinationsvermögen der betreffenden Immunsera ausdrückt (O. Schwarz). Alle diese Prozesse bewirken keine durchgreifende Aenderung der Struktur des Eiweißes, sondern nur Zustandsänderungen, die, wenn auch zweifellos mit chemischen Prozessen einhergehend, der Hauptsache nach das physikalisch-chemische Gefüge des großen Moleküls ändern und dadurch die Spezifizität des Antigens beeinflussen. Beweis genug, daß in der Tat derartige physikalisch-chemische Eigentümlichkeiten der Antigene bei der Spezifizität ihrer Wirkung mit in Betracht kommen*).

b) Originäre und konstitutive Spezifizität und deren Beeinflussung durch chemische Eingriffe.

Während die bisher angeführten experimentell erzeugten Aenderungen der Spezifizität, welche, was besonders betont werden muß, stets die Arteigenschaft des Antigens intakt ließen, hauptsächlich

*) Eine interessante weitere Zustandsänderung des Eiweißes in dem angeführten Sinne, welche mit gleichzeitigem Verluste der Spezifizität einhergeht, entsteht bei der spezifischen Präzipitinreaktion; hier hat das gebildete spezifische Präzipitat, wie Doerr und Moldovan in Anaphylaxie-Versuchen festgestellt

Veränderungen des physikalisch-chemischen Zustandes des Gesamtmoleküls darstellten und daher von OBERMAYER & PICK als Aenderungen der Zustandsspezifizität*) bezeichnet worden sind, gelingt es, durch ausgedehntere chemische Eingriffe viel weitergehende Beeinflussungen des Spezifizitätsprinzips herbeizuführen; dabei ist es jedoch durchaus nicht nötig, daß diese chemischen Eingriffe etwa zu einem weitgehenden Zerfalle des ganzen Moleküls führen, sondern nur zum Ersatze mancher Gruppen des Moleküls, so daß strukturchemische Differenzen entstehen. Auf diese Weise läßt sich die spezifische Wirkung des Antigens von Grund aus umgestalten. Man gewinnt hierdurch den Eindruck, daß trotz der Bedeutung, welche den rein physikalischen Momenten bei der Spezifizitätswirkung zukommt, deren Einfluß dennoch in mancher Richtung überschätzt wird und daß die wichtigsten Grundlagen der differenten spezifischen Antigenwirkungen nicht in den physikalisch-chemischen, sondern in strukturchemischen Eigenschaften des Moleküls zu suchen sind. Verwendet man als Antigene native Eiweißkörper, so lassen sich durch bestimmte chemische Prozesse an vorher bestimmten Stellen des Eiweißmoleküls gewisse chemische Gruppen einführen; die auf diese Weise substituierten Eiweißkörper lassen, als Antigene verwendet, dann erkennen, ob die angewendete Substitution einen Effekt und welchen auf die Spezifizität des betreffenden Eiweißkörpers ausgeübt hat. Einschlägige Versuche von OBERMAYER & PICK haben zu zeigen vermocht, daß in der Tat die Einführung verschiedener chemischer Gruppen an verschiedenen Stellen im Eiweißmolekül die antigene Spezifizität in recht mannigfacher Weise beeinflußt, indem einmal die für die Eiweißantigene so ungemein charakteristische und ihnen fest anhaftende Arteigenheit unter völliger Umprägung des ursprünglichen Charakters bei bestimmten Prozessen verloren geht, ein andermal jedoch unter Beibehaltung der Artspezifizität das Antigen entsprechend der eingeführten Gruppe und der durch diese gesetzten Veränderung des Moleküls eine besondere, neue Spezifizität annimmt. Die genannten Autoren bezeichnen jene Spezifizität, welche die Arteigenheit des Eiweißantigens bedingt, als originäre Spezifizität, und die dieser etwa zugrunde liegende charakteristische chemische Konfiguration des Eiweißes als originäre Gruppierung desselben; den anderen Spezifizitätsfall, in welchem sich bei unverändert bleibender Artspezifizität durch den chemischen Eingriff eine neue, scharf ausgeprägte Spezifizität entwickelt hat, nennen sie die konstitutive Spezifizität, wobei die Annahme besteht, daß die strukturchemi-

---

haben, den ursprünglichen Spezifizitätscharakter durchaus eingebüßt; ob an dessen Stelle eine neue Spezifizität entstanden ist, wie wohl zu erwarten ist, muß jedoch vorläufig offen gelassen werden, ebenso auch ob es sich in dem speziellen Fall um den Verlust der Artspezifizität oder nur um eine mit der Ausflockung verbundene Aenderung der Zustandsspezifizität handelt.

*) Während früher OBERMAYER & PICK die Ausdrücke „Zustandsspezifizität“ und „konstitutive Spezifizität“ als synonym benützten, scheint es zweckmäßig, den Ausdruck „Zustandsspezifizität“ nur für jene Spezifizitätsform zu verwenden, welche sich hauptsächlich durch physikalisch-chemische Zustandsänderungen herbeiführen läßt, und ihn abzutrennen von der durch rein chemische Eingriffe beeinflußbaren konstitutiven Spezifizität; doch liegt es selbstverständlich in der Natur der beiden Prozesse, daß eine scharfe Trennung beider nicht immer gelingt und Uebergänge, sowie gegenseitige Beeinflussungen stets möglich sind.

schen Verhältnisse, welche diese letztere Spezifizität bedingen, sogenannte konstitutive Gruppierung, verschieden sind von denen der originären Spezifizität. Trotz der weitgehenden Unabhängigkeit der physikalisch-chemischen Eigenschaften von der chemischen Konstitution ist es natürlich nicht ausgeschlossen, daß diese zwei Spezifizitätsformen, welche zunächst und wohl hauptsächlich auf der chemischen Konfiguration des Moleküls basiert sind, auch auf die früher besprochene Zustandsspezifizität bis zu einem gewissen Grade richtunggebend sein können, ebenso wie es ja auch in der chemischen Natur dieser beiden Spezifizitätsformen gelegen ist, daß eine gegenseitige Beeinflussung der originären durch die konstitutive Spezifizität und umgekehrt recht wohl möglich ist.

Die experimentellen Grundlagen des soeben Auseinandergesetzten werden durch nachfolgende Tatsachen gegeben: jodiert oder nitriert man präzipitinogen wirkende Eiweißkörper oder unterwirft dieselben einem Diazotierungsverfahren, so werden die antigenen Eigenschaften derartig veränderter Eiweißkörper nicht zerstört, sondern nur in ihrer Spezifizität derart verändern, daß die Artspezifizität des betreffenden Eiweißes mit einem Schlage verschwunden ist*). Dies erhellt am sichersten daraus, daß solche substituierte Eiweißantigene nunmehr imstande sind, auch bei jener Tierart, der sie selbst entstammen, immunisatorisch zu wirken, also sich so verhalten, wie artfremde Antigene. Stellt man z. B. aus Kaninchenserumeiweiß durch Vorbehandlung desselben mit konzentrierter Salpetersäure ein Nitro-Eiweiß, das sogenannte Xanthoprotein dar, so gelingt es leicht, mit demselben Kaninchen zu immunisieren und ein Immunpräzipitin zu erhalten, das sich durchaus nicht in seiner Wirkung von einem Immunpräzipitin unterscheidet, welches mit einem Xanthoprotein einer artfremden Abstammung hergestellt worden war; beide so gewonnenen Immunsera vermögen mit den Xanthoproteinen der ganzen Tierreihe, ja sogar mit Pflanzenxanthoprotein spezifisch zu reagieren, während sie die Fähigkeit, mit dem normalen Serumeiweiß zu präzipitieren, mehr oder weniger eingebüßt haben. Aehnliche Verhältnisse bieten die jodierten und diazotierten Eiweißkörper dar. In allen Fällen ist die ursprüngliche Artspezifizität verschwunden und an ihre Stelle eine neue Spezifizität getreten, welche hauptsächlich durch den Charakter und die Stellung der substituierenden Gruppe im aromatischen Kern und die den Substituierungsprozeß begleitenden Aenderungen der Gesamtstruktur des Moleküls bestimmt wird; denn die nitrierten Produkte erzeugen ein gegen Xanthoproteine, die jodierten ein gegen Jodeiweiß, die dizotierten ein gegen Diazoeiweiß gerichtetes Immunserum. Es bleibt bemerkenswert, daß zwischen den nitrierten und diazotierten Produkten eine gewisse gegenseitige, wenn auch begrenzte Reaktionsfähigkeit besteht, welche auf die Aehnlichkeit der beiden Reaktionsprozesse wohl zurückzuführen ist. Führt man in der geschilderten Weise statt einer von den drei Gruppen gleich zwei ein, so kann man in recht bequemer Weise die Stärke des gegenseitigen

*) Es ist hierzu natürlich nötig, daß die betreffenden Prozesse nach bewährten quantitativen Methoden auch wirklich erfolgen und nicht, wie es hie und da, z. B. bei der Jodierung geschieht, nur eine höchst unvollständige Jodaufnahme stattfindet (einfache Behandlung des Eiweißes mit Lugolscher Lösung), bei welcher selbstverständlich die ursprünglichen antigenen Eigenschaften größtenteils unverändert bleiben.

Einflusses der einzelnen Gruppen auf das Zustandekommen der Spezifizität prüfen. Man kann so Jod in Xanthoprotein, andererseits Nitrogruppen in Jodeiweiß einführen, Eiweiß, das mit einem Diazokörper verkuppelt ist, nitrieren oder jodieren, oder an einen diazotierten Eiweißkörper andere Diazokörper kuppeln. Endlich gelingt es auch durch Reduktionsmethoden die Nitrogruppen in Amidogruppen unter Bildung des sogenannten Desamidoalbumins umzuwandeln; man ersieht, daß schon durch diese wenigen Prozesse eine relativ große Variationsfähigkeit der Antigene erzielt werden kann, welcher auch im großen und ganzen ein Wechsel der Spezifizität entspricht. Recht deutlich zeigt sich die Abhängigkeit der Spezifizität von den hintereinander eingeführten Gruppen, wenn man die so vorbehandelten Antigene als Präzipitinogene verwendet und die erhaltenen Immunsera einmal mit den einfach, das andere Mal mit den mehrfach substituierten Eiweißderivaten in Reaktion treten läßt; die spezifische Präzipitatbildung läßt dann erkennen, in welcher Weise die eingeführten Gruppen die Spezifizität beeinflußt haben, wie dies die folgende Tabelle illustriert, in welcher der Ausfall der Reaktion bei optimaler Verdünnung des Antigens verzeichnet ist.

Tabelle I.

(+ bedeutet Präzipitinbildung, ± eine sehr schwache Reaktion, — bezeichnet den negativen Ausfall der Reaktion; die Zahl der Kreuze gibt die Intensität der Reaktion an*).

Als Präzipitin diente	Präzipitin-Immunserum hergestellt mit				
	jodiertem Xanthoprotein	nitriertem Jod-Eiweiß	Jod-Eiweiß	Xanthoprotein	Desamidoalbumin
1. Jodiertes Xanthoprotein	++++	±	—	—	θ
2. Nitriertes Jod-Eiweiß	+++	++++	+	—	θ
3. Jod-Eiweiß	+	++	++++	—	θ
4. Xanthoprotein	+	—	—	++++	—
5. Desamidoalbumin	θ	θ	θ	±	++++

Man ersieht leicht, daß jeder Eingriff eine besondere Spezifizität schafft und daß auch die Reihenfolge der Substitution nicht gleichgültig ist und ihren Ausdruck in der Spezifizität findet; so unterscheidet sich schon sehr wesentlich das jodierte Xanthoprotein vom nitrierten Jodeiweiß in seinen biologischen Eigenschaften, ebenso wie auch diese beiden Produkte sich in ihren spezifischen Eigenschaften von dem einfach substituierten Jodeiweiß oder Xanthoprotein scharf sondern; bemerkenswert erscheint es, daß auch bei dem Uebergange der Nitrogruppen in Amidogruppen die Spezifizität des Gesamtkomplexes eine andere wird, wie die Reaktion mit dem Präzipitinimmunserum zeigt, welches mit Xanthoprotein einerseits, mit Desamidoalbumin andererseits hergestellt worden war. Bei den Substitutionsprozessen, welche, wie in den vorhergehenden Beispielen, zum Verschwinden der spezifischen Eigenart dieser Eiweißantigene geführt

*) Entnommen aus bisher unveröffentlichten Versuchen von Obermayer & Pick; zur Immunisierung wurden Kaninchen verwendet; die Antigene wurden aus Rinderserum dargestellt. Das Immunserum wurde zu gleichen Teilen mit der entsprechenden Verdünnung des Antigens gemischt.

haben, handelt es sich zumeist oder ausschließlich*), so weit wir das auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse behaupten können, um Reaktionen, welche in der Nähe oder im aromatischen Kern selbst verlaufen, so daß es als wahrscheinlich angenommen werden muß, daß die artspezifische Gruppierung im Eiweißmolekül in der Hauptsache von Gruppen beeinflußt wird, welche mit den aromatischen Kernen des Eiweißes zusammenhängen. Die Beteiligung der aromatischen Gruppe an der originären Spezifizität ist dabei so gedacht, daß der aromatische Komplex etwa den Mittelpunkt abgibt für die jeweilige artcharakteristische Gruppierung der Seitenketten und daß durch den Eintritt der Substituenten die artcharakteristischen Differenzen nivelliert und zugunsten der neu eingetretenen Gruppe umgeprägt werden; denn es ist von vornherein klar, daß die aromatische Gruppe als solche nicht hinreichen könnte, die ungeheuere Zahl der Variationsmöglichkeiten zu erklären, welche durch die Natur geboten werden, und welche zweifellos weniger von der Menge der einzelnen Eiweißbausteine, die ja bei den mannigfachsten Eiweißkörpern nur wenig variieren, als von deren gegenseitigen Lagerung und Anordnung im Molekül abhängig sind. Wie sehr diese gegenseitige Lagerung von dem Eintreten der verschiedenartigsten Substituenten in das Molekül abhängig ist, geht neuerdings aus den Untersuchungen E. Fischers über die „Waldensche Umkehrung" hervor, die zeigen, daß unter gewissen Bedingungen bei optisch-aktiven Körpern bereits die geringfügigsten Substitutionsvorgänge, wie z. B. der Ersatz der Aminogruppe durch ein Hydroxyl und umgekehrt, schon einen Konfigurationswechsel im ganzen Molekül bedingen können, der sich natürlich auch im lebenden Organismus abspielen und für den Stoffwechsel bedeutungsvoll werden kann. Es kann nach dem eben Ausgeführten unmöglich der Ansicht von J. Traube zugestimmt werden, die dahin geht, daß die chemische Natur der Stoffe in bezug auf die Spezifizitätserscheinungen jedweder Art völlig gleichgültig ist und daß es nur der physikalische Zustand ist, auf welchen es ankommt, ebenso wie auch seine Annahme wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat, daß das sogenannte artfremde Eiweiß häufig chemisch identisch, aber physikalisch verschieden ist.

Während bei den eben angeführten Prozessen ein völliger Schwund der artspezifischen Eigenschaften der Eiweißantigene eingetreten war, also durch die eingeführten Substituenten die originäre Gruppierung auf Kosten einer anderen, der konstitutiven, vernichtet wurde, gibt es auch Substitutionsprozesse, welche mit einer Aenderung der Spezifizität, jedoch bei Erhaltung der Artspezifizität einhergehen, bei denen also die originäre Gruppierung intakt bleibt und nur die konstitutive Gruppierung beeinflußt wird. Als ein solches Verfahren hat sich Obermayer & Pick das zuerst durch Ehrlich entdeckte und studierte Kuppelungsverfahren bewährt, durch welches Eiweißkörper sich mit gewissen Diazokörpern zu schönen Farbstoffen umwandeln können in ähnlicher Weise, wie das bei der in praktischer

*) Vor kurzem gelang es Kossel & Kennaway durch Darstellung des Nitroklupeins und Nitroargirins festzustellen, daß auch Körper dieser Art der Einführung von Nitrogruppen zugänglich sind; für die Jodierung der Eiweißkörper wurde insbesondere durch die Arbeiten von A. Oswald neuerdings einwandfrei gezeigt, daß das Jod in Form von 3,5-Dijodtyrosin im Jodeiweiß enthalten ist.

Verwendung stehenden EHRLICHschen Diazoreaktion des Harns geschieht. H. PAULY konnte feststellen, daß unter den Eiweißspaltungsprodukten hauptsächlich zwei, das Tyrosin und das Histidin, diese äußerst empfindliche Reaktion geben, so daß diese zwei Gruppen im wesentlichen für den Eintritt der Reaktion mit dem Eiweiß verantwortlich sind. Auch diese wenig eingreifende Reaktion verläuft im aromatischen Kern, doch an einer anderen Stelle als Substituierung von Jod-, Nitro- und Diazogruppen; es ist daher schon von vornherein eine verschiedene Einflußnahme dieses Prozesses auf die Spezifizität zu erwarten als durch die drei eingreifenden Substituationsverfahren. Die Immunisierung mit Diazobenzol-gekuppelten Eiweißkörpern ergibt in der Tat bei voller Erhaltung der Artspezifizität Immunsera mit hochgradigster Spezifizität gegen Diazobenzoleiweiß, also das Auftreten einer neuen konstitutiven Spezifizität, wie die folgende Tabelle, in welcher, wie bei Tab. I, der Ausfall der Präzipitationsversuche im Reaktionsoptimum auszugsweise wiedergegeben ist, zeigt.

Tabelle II.

Präzipitin	Immunserum hergestellt mit Diazobenzol-Rinderserumeiweiß
1. Diazobenzol-Rinderserumeiweiß	++++
2. Diazobenzol-Menschenserumeiweiß	—
3. Diazobenzol-Pferdeserumeiweiß	±
4. Diazobenzol-Kaninchenserumeiweiß	—
5. Natives Rinderserumeiweiß	—
6. Erhitztes Rinderserumeiweiß	+

Variiert man die Versuchsanordnung derart, daß in die mit Diazobenzol gekuppelten Eiweißkörper Jodgruppen eingeführt werden, so ändert sich abermals die Spezifizität, indem ein derartiges Produkt weder mit dem Diazobenzol-Eiweißimmunserum, noch mit dem Jodeiweißimmunserum reagiert, sondern eben ein drittes Antigen darstellt, welches eines für sich eingestellten Immunserums bedarf. Dagegen erwirkt das diazotierte Eiweiß (Diazoeiweiß) durch seine Kuppelung mit Diazobenzol sowohl eine Spezifizität gegen Diazobenzoleiweiß, als auch gegen das mit Diazobenzol gekuppelte Diazoeiweiß, während dem mit Diazoeiweiß allein hergestellten Immunserum ein Fällungsvermögen sowohl für Diazobenzoleiweiß als auch für das mit Diazobenzol gekuppelte Diazoeiweiß abgeht; die ursprüngliche Spezifizität gegen das diazotierte Eiweiß bleibt dem mit Diazobenzol gekuppelten Produkt zum Unterschiede von dem Diazobenzol-Jodeiweiß ebenso erhalten, wie auch dem mit Diazobenzol gekuppelten Xanthoprotein. Es überwiegt in diesen Fällen jene konstitutive Spezifizität, welche der tiefergehenden Umlagerung im Molekül ihre Entstehung verdankt. In ähnlicher Weise vermögen auch nicht die an diazotiertes Eiweiß gekuppelten Produkte die konstitutive Spezifizität wesentlich zu beeinflussen; hier hängt die Spezifizität ausschließlich von dem diazotierten Eiweißkörper und nicht von dem Kuppelungskörper ab; es ist daher für die Spezifizität völlig gleichgültig, ob Körper mit sauren Eigenschaften, wie α- oder β-Naphthol, oder mit basischen Eigenschaften, wie Paraphenylen- oder Metaphenylendiamin als Kuppelungskörper verwendet werden. Die nach-

folgende Tabelle möge in einigen Beispielen die Uebersicht über die Spezifizitätsverhältnisse erleichtern:

Tabelle III.

Präzipitin	Immunserum, hergestellt mit			
	Diazobenzol-Rinderserum-eiweiß	Diazobenzol-Rinder-Xantho-protein	Diazobenzol-Diazo-Rinderserum-eiweiß mit α-Naphthol gekuppelt	Diazo-Rinderserum-eiweiß mit α-Naphthol gekuppelt
1. Diazobenzol-Rinderserum-eiweiß	++++	++++	++++	—
2. Diazobenzol-Jod-Rinder-eiweiß	—	θ	θ	θ
3. Rinder-Xanthoprotein	—	++++	θ	θ
4. Diazobenzol-Rinder-Xantho-protein	—	+++	—	—
5. Diazo-Rinderserumeiweiß mit α-Naphthol gekuppelt	±	θ	++++	++++
6. Diazobenzol-Diazo-Rinder-serumeiweiß mit α-Naph-thol gekuppelt	+	θ	++++	—

Es ist klar, daß die gleichzeitige Einführung verschiedener Gruppen, welche die konstitutive Spezifizität nach verschiedener Richtung beeinflussen, wie dies die vorhergehenden Beispiele zeigen, auch eine Zunahme der Reaktionsbreite des Antigens herbeiführen wird, zumal die den chemischen Prozeß begleitenden Zustandsänderungen des Eiweißes auch eine Beeinflussung der Zustandsspezifizität bedingen dürften; es wird daher durch Einführung mehrerer, die konstitutive Spezifizität verschieden beeinflussender Gruppen naturgemäß die Schärfe der resultierenden Gesamtspezifizität in einer bestimmten Richtung eine Einbuße erleiden müssen gegenüber den schärferen spezifischen Wirkungen von monosubstituierten Derivaten. Was das gegenseitige Verhältnis der originären und konstitutiven Spezifizität anlangt, so scheinen beide relativ unabhängig voneinander zu sein, da sich Aenderungen der konstitutiven Spezifizität ohne Aenderung der nur schwer beeinflußbaren originären herbeiführen lassen; daß jedoch eine Aenderung der originären Gruppierung gleichzeitig mit dem Neuauftreten einer konstitutiven Spezifizität einhergehen muß, leuchtet ja ohne weiteres ein, da ja eben durch das Verschwinden der originären Spezifizität eine Neuorientierung im Molekül vor sich gegangen ist, welche eben in der neuen konstitutiven Spezifizität zum Ausdruck kommt.

Die angeführten von Obermayer & Pick mittels der Präzipitinreaktion experimentell festgestellten Tatsachen sind in dankenswerter Weise zunächst von Hermann Freund an jodiertem Eiweiß nachgeprüft und durchaus bestätigt worden; auch Freund fand, daß „die Antikörper, welche durch Jodeiweißinjektionen erzielt werden, mit Jodeiweiß ohne Unterschied der Abstammung, sogar mit jodiertem arteigenen Eiweiß reagieren“ und schließt aus seinen Versuchen, daß der artspezifische Atomkomplex an die aromatischen Kerne des Eiweißmoleküls gebunden ist. Die Möglichkeit, den Einfluß der chemischen Substitution auf die Artspezifizität mit Hilfe der anaphylaktischen

Reaktion zu prüfen, ergab ebenfalls weitere Anhaltspunkte in der gleichen Richtung. Die ersten Versuche, welche gleichzeitig und unabhängig GIDEON WELLS und PICK & YAMANOUCHI mit jodierten und nitrierten Eiweißkörpern (Serumeiweiß, kristallisiertes Eiereiweiß) anstellten, zeigten kein völliges Verschwinden der Artspezifizität, insofern als es gelang, sowohl bei Sensibilisierung der Tiere mit diesen substituierten Derivaten und Reinjektion mit nicht substituierten nativen Eiweißkörpern, als auch bei Vorbehandlung mit nativem Eiweiß und Nachbehandlung mit den substituierten Produkten anaphylaktischen Shock auszulösen; indes darf bei den ungemein kleinen Mengen, welche zur Sensibilisierung ausreichen und die weit jenseits der Empfindlichkeitsgrenze der Präzipitinreaktion liegen, dieser Umstand nicht sonderlich verwundern, da bei unvollständiger Jodierung oder Nitrierung genügend unverändertes Eiweiß zurückbleibt, um auch Tiere gegen unverändertes Eiweiß überempfindlich zu machen. Es geht dies schon aus den Versuchen von WELLS hervor, der angibt, daß im Gegensatze zu dem nur partiell jodierten Serumprotein die mit Jod gesättigten Eiweißkörper ihre Sensibilisierungskraft für unverändertes Serum verlieren und ferner, daß auch jodiertes, kristallisiertes Eieralbumin gegenüber unverändertem Eieralbumin nicht oder nur abgeschwächt zu sensibilisieren vermag.

Prägnant sind ferner die Angaben von H. FREUND, welcher als Beweis für die Abänderung der artspezifischen antigenen Gruppe die von ihm an Meerschweinchen gefundene Tatsache anführt, daß es nicht gelingt bei Tieren, die gegen genuines Eiweiß überempfindlich sind, durch Jodeiweiß (jodiertes Pferdeserum) den anaphylaktischen Shock auszulösen. Neuestens konnten endlich SCHITTENHELM und STROEBEL die von OBERMAYER & PICK für die Präzipitinreaktion erhobenen Befunde ebenfalls für den Anaphylaxieversuch als gültig erweisen und SCHITTENHELM hält es für wahrscheinlich, daß derartige Vorgänge auch im Organismus bei der sogenannten Idiosynkrasie gegen gewisse Medikamente wie Jod, Antipyrin u. a. eine gewisse Rolle zu spielen vermögen, eine Anschauung, die auch BRUCK & MORO vertreten und welche neuestens FRIEDBERGER & ITO in interessanten Versuchen zu stützen vermochten*).

Von großem Interesse für die Bewertung der aromatischen Gruppe in ihrer Bedeutung für den Immunisierungsprozeß sind indessen die Beobachtungen von WELLS, nach denen der G e l a t i n e die Fähigkeit abgeht, die anaphylaktische Reaktion, sei es für sich allein, sei es in Verbindung mit anderen Proteinen, zu geben; an diesem Verhalten ändert sich auch nichts, wenn die Gelatine gemeinsam mit Tyrosin, jedoch ohne chemische Bindung, dem Tierkörper einverleibt wird, da offenbar die aromatische Gruppe nur in fester

---

*) Diese Autoren fanden neuestens, daß durch Vorbehandlung von Meerschweinchen durch Jodeiweiß, welches durch Jodieren von Meerschweinchenserum erhalten worden war, diese gegenüber Jodeiweiß überempfindlich und bei abermaliger Reinjektion antianaphylaktisch gemacht werden können; sie erhielten dagegen keine deutliche Ueberempfindlichkeit bei Nachbehandlung mit Jodeiweiß, welches durch Jodieren mit artfremdem Serum hergestellt worden war. Bei Präparierung der Meerschweinchen mit LUGOLscher Lösung an Stelle von Jodeiweiß läßt sich eine Ueberempfindlichkeit gegenüber Meerschweinchen-Jodeiweiß, nicht aber gegenüber Jodnatrium und LUGOLscher Lösung nachweisen.

Verbindung mit den übrigen Atomkomplexen des Moleküls die charakteristische Giftwirkung auszuüben vermag. Bereits früher hatte Vaughan gefunden, daß der Gelatine die den übrigen Eiweißkörpern zukommenden Giftwirkungen, aller Wahrscheinlichkeit nach wegen des Mangels der aromatischen Gruppe, fehlen. In demselben Sinne sprechen die weiteren Befunde von Wells, nach denen auch das Gliadin, ein aus Weizen- oder Roggenkörnern dargestellter Eiweißkörper, der außer der Gelatine den geringsten Gehalt an aromatischen Aminosäuren unter den Proteinen zeigt, nur ein sehr schwaches Vermögen besitzt, den spezifischen anaphylaktischen Shock auszulösen zum Unterschiede von dem ähnlichen Zein, dem Eiweißkörper von Maissamen, welches wohl kein Tryptophan, dagegen relativ reiche Mengen von Tyrosin und Phenylalanin aufweist und in ausgeprägter Weise spezifisch anaphylaktisch wirkt.

Die nachstehende Tabelle gibt eine Uebersicht über den Gehalt an aromatischen Aminosäuren bei den besprochenen Eiweißkörpern im Vergleiche zu Eieralbumin wieder.

Tabelle IV.

Proz.-Gehalt an	Leim *)	Gliadin **) aus Weizen	Zein ***) aus Mais	Zein	Eier-albumin ††)
Phenylalanin	0,4	2,35	6,55	—	4,4
Tyrosin	fehlt	1,20	3,55	10,1 †)	1,1

Zu den durch Substitutionsprozesse bedingten Aenderungen der konstitutiven Spezifizität scheinen mir auch die von v. Dungern & Coca ausgeführten Hämolysinversuche mit durch Osmium veränderten roten Blutkörperchen in näherer Beziehung zu stehen, wiewohl die beiden Autoren eine andere Erklärung der durch osmierte Blutkörperchen erzielten Spezifizitätsdifferenzen geben. Durch Untersuchungen O. Neubauers weiß man, daß Osmium in Form der gewöhnlich benützten Ueberosmiumsäure (Osmiumtetroxyd) insbesondere durch ungesättigte Verbindungen, welche sich durch doppelte oder dreifache Bindungen auszeichnen, reduziert wird, ebenso durch mehrwertige Phenole, welche sich dabei so wie die ungesättigten Verbindungen verhalten, während andere gesättigte Verbindungen durch Osmium völlig unverändert bleiben. v. Dungern & Coca fixierten nun durch Behandlung mit Osmiumsäure Rinderblutkörperchen derart, daß sie durch destilliertes Wasser nicht mehr gelöst wurden und immunisierten mit den so veränderten roten Blutkörperchen Kaninchen; vergleichsweise erzeugten sie auch mit unveränderten Blutkörperchen Immunhämolysine. Die beiden so erhaltenen Hämolysine unterscheiden sich in der Tat durch ihre Wirksamkeit, indem das mit Osmiumblut erzeugte Hämolysin viel stärker osmierte Blutkörperchen löste, als das normale Immunhämolysin, während in der Einwirkung auf normale Blut-

*) Nach E. Fischer, Levene & Aders, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 35, S. 70, 1902.

**) Nach Osborne & Clapp, Americ. journ. of physiol., Vol. 20, p. 494, 1908.

***) Zit. nach Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 1911, S. 225, bei Vieweg (Braunschweig).

†) Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 38.

††) Abderhalden & Pregl, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 46, S. 24, 1905.

körperchen kein nennenswerter Unterschied der beiden Immunsera zu konstatieren war. Eine Aenderung der originären Gruppierung scheint durch den Osmiumprozeß nicht stattzufinden, da Kaninchen gegen eigene, durch Osmiumsäure modifizierte Blutkörperchen keine hämolytischen Immunkörper zu bilden imstande sind. Der Umstand, daß das Bindungsvermögen der osmierten Blutkörperchen und auch der durch Osmiumsäure veränderten präzipitablen Substanz (Hühnerserum), wie spätere Versuche von Coca zeigten, gegenüber den entsprechenden Immunkörpern erhalten geblieben ist, scheint mir keinen Gegengrund gegen die Annahme zu bilden, daß die beobachtete Aenderung der Spezifizität des Immunserums auf eine Aenderung der konstitutiven Antigenspezifizität zurückzuführen sei, zumal die Untersuchungen von v. Szily, welche unter Leitung von Sachs ausgeführt worden sind, ergaben, daß das Bindungsvermögen der osmierten Blutkörperchen für den hämolytischen Immunkörper auf einem unspezifischen Adsorptionsvermögen beruht, welches einen Schluß auf das Vorhandensein „ambozeptorbindender Rezeptoren" nicht zuläßt und möglicherweise auf der Wirkung des durch Reduktion entstandenen kolloidalen Osmiums beruht.

c) Beeinflussung der Spezifizität durch fermentative Prozesse.

Die konstitutive und bisweilen auch die Artspezifizität läßt sich unter Umständen noch mit anderen als den bisher angeführten Mitteln beeinflussen, nämlich durch Fermentspaltung. Vor allem ist das Trypsin imstande, in manchen Fällen die Eiweißkörper derart zu spalten, daß die antigenen Eigenschaften nicht völlig verloren gehen, wenn auch in den meisten Versuchen die Tatsache deutlich hervortritt, daß mit der allmählichen Aufspaltung des Eiweißes die antigenen Eigenschaften abnehmen und endlich völlig verschwinden; dieses verschiedene Verhalten der Trypsinverdauungsgemische scheint wohl in der mehr minder intensiven Aufspaltung des Eiweißmoleküls seine Ursache zu haben. Man weiß schon seit Kühnes bekannten Trypsinstudien, daß Trypsin bestimmte Gruppen des Eiweißes, die sogenannten „Antigruppen" Kühnes, nicht angreift, eine Erfahrung, die auch E. Fischer und E. Abderhalden machen konnten; dieser trypsinresistente Rest des Eiweißes, welcher die Biuretreaktion nicht gibt und nach E. Fischer und E. Abderhalden polypeptidartige Atomkomplexe enthält, liefert bei der Aufspaltung Pyrrolidinkarbonsäure, Phenylalanin und Glykokoll, welche der Abspaltung aus Eiweiß am längsten widerstehen, während die Tyrosin- und Tryptophangruppe schon in den ersten Tagen der Trypsineinwirkung vollständig abgespalten werden. Auf den allmählichen und verschieden weit vorgeschrittenen Abbau der mannigfach untersuchten Antigene sind wohl auch die verschiedenen Befunde über die Resistenz der Antigene gegen Trypsin und ebenso auch der öfters beobachtete Wechsel der konstitutiven Spezifizität zurückzuführen. Es sei zunächst daran erinnert, daß Jakoby das Ricin, Hausmann das Abrin, Doerr das Dysenterietoxin nach kurzdauernder Verdauung noch wirksam fanden, während allerdings längerdauernde Einwirkung auch bei dem Dysenterietoxin (Flexner & Sweet, Kruse) wie auch beim Ricin (Osborne, Harris & Mendel) eine Zerstörung oder schwere Schädigung der spezifischen Giftwirkung herbeiführt; ebenso sahen auch

Mayer das Agglutinin der Trypanosomen, Rostoski & Saccoxaghi das Präzipitinogen seine Widerstandskraft gegen die Trypsinverdauung bewahren. In allen diesen Fällen war naturgemäß die Spezifizität der Wirkung unverändert geblieben, wenn auch vielleicht manche biologischen Eigenschaften eine Aenderung erfuhren, wie z. B. daß das durch Trypsin gereinigte, anscheinend trypsinresistente, eiweißfreie Ricin durch Trypsin wiederum verdaulich wird (Jakoby).

Eine Aenderung der konstitutiven Spezifizität durch die Trypsinverdauung beobachteten zunächst Obermayer & Pick, indem sie durch Trypsinverdauung von koaguliertem Rinderserumeiweiß oder Eiereiweiß selbst nach langdauernder tryptischer Einwirkung, die in einzelnen Fällen bis zum Schwunde der Biuretreaktion fortgesetzt wurde, noch Präzipitinogene erzielten, die imstande waren, ein Immunserum zu erzeugen, das nahezu ausschließlich mit dem tryptischen Spaltungsgemisch und gar nicht oder nur sehr schwach mit dem Ausgangseiweißkörper reagierte; dagegen blieb in diesen Fällen die originäre Gruppierung völlig erhalten, was sich dadurch kundgab, daß dasselbe Immunserum nicht imstande war, mit den Trypsinspaltungsprodukten, die aus Pferdeserumeiweiß erhalten worden waren, spezifische Niederschläge zu liefern. Aehnliche Befunde konnte später auch Gideon Wells bei seinen Anaphylaxieversuchen erheben; auch hier veränderte die tryptische Verdauung des Rinderserums nicht die Artspezifizität, wohl aber die konstitutive, indem das tryptisch verdaute Serum, dessen sensibilisierende Dosis naturgemäß bei der Verdauung bedeutend abgenommen hatte — nach 59-tägiger Verdauung stieg sie von $^1/_{100}$ ccm auf $^1/_{15}$ ccm —, am besten wieder nur gegenüber dem Trypsinverdauungsgemisch Tiere sensibilisierte und weniger gut gegenüber nativem Rinderserum wirkte und ebenso auch den anaphylaktischen Shock am stärksten bei Meerschweinchen hervorrief, welche mit den tryptischen Produkten vorbehandelt worden waren, dagegen weniger gut bei mit unverändertem Rinderserumeiweiß sensibilisierten Tieren. In den analogen Versuchen, welche Pick & Yamanouchi an den allerdings weniger empfindlichen Kaninchen — wie später Hartoch & Ssirenskij in einer interessanten Untersuchungsreihe gezeigt haben, sind Kaninchen zum Unterschiede von Meerschweinchen speziell gegenüber der giftigen Wirkung von Trypsinverdauungsgemischen sehr wenig empfindlich — ausführten, konnte zum Teil wohl auch wegen der verschieden weit vorgeschrittenen Aufspaltung eine Beeinflussung der konstitutiven Spezifizität durch Trypsinverdauung nicht wahrgenommen werden, indem die mit Trypsinverdauungsgemischen sensibilisierten Tiere auf Reinjektion unverdauten Serums anaphylaktisch wurden. Wie sehr jedoch unter gewissen, noch nicht genau bekannten Bedingungen, die Trypsinverdauung die Spezifizitätsverhältnisse zu beeinflussen vermag, geht aus den Untersuchungen Fleischmanns hervor. Nach ca. 5-monatlicher Verdauung von Rinderserum mit Trypsin-Soda wurden mit diesem, von koagulablem Eiweiß und Biuretreaktion gebenden Substanzen befreiten Verdauungsgemisch Kaninchen immunisiert; das erhaltene Immunserum wirkte nicht allein auf Rinderserum, sondern auch auf eine Reihe anderer Sera und Eiweißarten, wie auf Hammelserum, Ziegenserum und Hühnereiweiß präzipitierend, dagegen war mit Pferdeserum, Menschen- und Kaninchenserum keine Präzipitinreaktion zu erzielen; doch ließ sich durch die Bordet-Gengou-

sche Komplementreaktion auch für das Menschen- und Kaninchenserum*) die Anwesenheit spezifisch komplementbindender Substanzen im Immunserum nachweisen. Auf Grund dieses Versuches wäre es, wie FLEISCHMANN annimmt, erwiesen, daß die tryptische Verdauung in manchen Fällen nicht nur die Veränderung der konstitutiven Spezifizität, sondern auch der originären, also eine „Entspezifizierung" des Eiweißmoleküls herbeiführen kann, zumal ja durch die Trypsinverdauung eine Abspaltung von aromatischen Gruppen in Form von Tyrosin sehr bald eintritt**). Man kann daher durch verschiedenartigen Ablauf der Trypsinverdauung die mannigfachsten Aenderungen der spezifischen Reaktionsfähigkeit des Antigens herbeiführen: 1) die alleinige Beeinflussung der konstitutiven Spezifizität bei Erhaltenbleiben der Artspezifizität, wie in den Präzipitinversuchen von OBERMAYER & PICK und den Anaphylaxieversuchen von G. WELLS, 2) eine Beeinflussung der originären oder Artspezifizität wie in den Präzipitin- und Komplementbindungsversuchen von FLEISCHMANN, 3) die konstitutive und Artspezifizität wird in merklicher Weise nicht beeinflußt, was die Präzipitinversuche von ROSTOSKI & SACCONAGHI und die Anaphylaxieversuche von PICK & YAMANOUCHI zeigen, und endlich 4) kann durch die Trypsinverdauung das Antigen völlig zerstört (MICHAELIS & OPPENHEIMER, P. TH. MÜLLER, OBERMAYER & PICK) oder bedeutend in seiner spezifischen Wirkung geschwächt werden.

Aehnlich der Trypsin-Sodawirkung kann in manchen Fällen auch die Pepsinsalzsäure auf die Spezifizität der Antigene Einfluß nehmen. Wohl gilt hier als Regel die Erscheinung, daß die Pepsin-HCl-Verdauung die Antigene in kurzer Zeit völlig zerstört und in dieser Richtung viel energischer wirkt als die Trypsin-Sodaspaltung, wie dies die Untersuchungen von OBERMAYER & PICK und MICHAELIS & OPPENHEIMER zeigten; dennoch blieben in einigen Fällen auch nach der Pepsinverdauung antigene Eigenschaften, wenn auch verändert, erhalten. Hierher gehört zunächst die Beobachtung von L. MICHAELIS, daß das peptisch „angedaute" Eiweiß, d. h. Rinderserumalbumin oder Pferdeserumeiweiß, welches 40 Minuten bis 3 Stunden der Pepsinsalzsäureverdauung ausgesetzt worden war und noch reichlich — etwa 1 bis 2 Drittel des Gesamteiweißgehaltes — koagulables Eiweiß enthielt, jedoch seine spezifische Präzipitierbarkeit mit einem Präzipitinimmunserum, welches mit normalen, nicht angedauten Eiweißkörpern hergestellt worden war, völlig eingebüßt hatte, als Antigen verwendet ein neues Präzipitinimmunserum lieferte, welches nicht allein auf genuines Eiweiß wirkte, sondern vor allem auf das zur Injektion verwandte „angedaute" Eiweiß. Es war hier durch die Pepsinverdauung die konstitutive Spezifizität geändert worden, was insbesondere auch daraus

---

*) Es sei hier bemerkt, daß WASSERMANN & CITRON gerade diesen Befund FLEISCHMANNS infolge einer mangelnden Kontrolle nicht als eindeutig ansehen.

**) Es ändert nichts an der Bedeutung der aromatischen Gruppen für das Bestehen der Artspezifizität, daß einzelne aromatische Gruppen, wie das Phenylalanin, der Trypsinabspaltung widerstehen, wie dies G. WELLS anzunehmen scheint; denn das Wesentliche sind dabei nicht die aromatischen Gruppen allein, welche nach den Ausführungen von OBERMAYER & PICK „als solche nicht hinreichen würden, die ungeheuere Zahl der Variationsmöglichkeiten zu erklären", sondern, wie OBERMAYER & PICK hervorheben, „geben die aromatischen Komplexe nur den Mittelpunkt für die jeweilige artcharakteristische Gruppierung der Seitenketten ab".

hervorgeht, daß auch die Reaktionsfähigkeit dieses Immunserums gegen genuines Eiweiß sich wesentlich von der eines Normalpräzipitin-Immunserums dadurch unterschied, daß es auf die verschiedenen Serumeiweißfraktionen, Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin anders reagierte. Während ein Normalpräzipitin-Immunserum mit der Pseudoglobulinfraktion den stärksten Niederschlag, mit der Euglobulinfraktion einen geringeren und mit der Albuminfraktion entweder kein oder ein recht spärliches Präzipitat liefert, so reagierte das mit peptisch angedautem Serumeiweiß erzielte Immunserum gerade in umgekehrter Weise, indem es mit dem Pseudoglobulin gar nicht, wohl aber mit dem Euglobulin und Albumin spezifische Präzipitate lieferte*). Mit Hilfe der Komplementbindungsmethode konnten weiter Wassermann & Citron in interessanten Versuchen feststellen, daß das durch Pepsinsalzsäureverdauung von Schweineblutfibrin dargestellte Wittepepton als Antigen verwendet, im Serum der immunisierten Tiere komplementbindende Substanzen hervorruft, welche am stärksten mit Wittepepton und bei weitem schwächer mit Schweineserum die spezifische Ablenkung geben, wobei wiederum das erhitzte Schweineserum besser reagiert, als das native; andere untersuchte Eiweißkörper, wie Pferdeserumeiweiß oder Rinderserumeiweiß lenken nicht ab, so daß die Autoren zum Schlusse kommen, „daß bei der Pepsinverdauung Stadien auftreten, bei denen die originäre Gruppierung noch erhalten ist, die konstitutive sich aber geändert hat“.

Aehnlich wie bei den Trypsinverdauungsversuchen gelang es auch mit kurz verdauten Pepsinverdauungsgemischen sowie mit Wittepepton im Anaphylaxieversuch nicht, einen deutlichen Einfluß auf die Zustands- oder konstitutive Spezifizität nachzuweisen (Pick & Yamanouchi), wenn es auch hervorgehoben werden muß, daß bei Tieren, welche mit Wittepepton sensibilisiert worden waren, nur auf Pepton und nicht etwa auf das homologe Serum die Shockwirkung auszulösen war; dagegen führte der umgekehrte Vorgang, bei welchem Serum als Sensibilisator diente und Pepton zur Reinjektion verwendet wurde, zur Auslösung der anaphylaktischen Shockwirkung. Edgard Zunz, welcher in jüngster Zeit an isolierten Albumosen des Pepsinverdauungsgemisches diese Erscheinungen bei Meerschweinchen und Kaninchen genauer studierte, konnte u. a. feststellen, daß die anaphylaktogene Wirkung des Verdauungsgemenges den sogenannten „primären“ Albumosen, und zwar der Proto-, Hetero- und Synalbumose eigentümlich sei, während den höheren Spaltungsprodukten, wie der Thioalbumose, den „sekundären“ Albumosen, Peptonen und abiureten Körpern diese Fähigkeit mangelt. Bei Tieren, welche mittels der Hetero- und Protoalbumose sensibilisiert worden waren, vermögen sowohl diese Albumosen, als auch Acidalbumin, wie auch das homologe Rinderserum die Shockwirkung auszulösen; bei den mit Synalbumose vorbehandelten Tieren wirkt jedoch ausschließlich die Proto-

---

*) Es wäre natürlich bei diesen Versuchen von Michaelis auch die Möglichkeit gegeben, daß durch die bei der Pepsinsalzsäureverdauung stattgehabte Acidalbuminbildung nur eine Aenderung der Zustandsspezifizität eintrat, die mit einer Vergrößerung der Reaktionsbreite einhergeht; entscheidende Versuche in dieser Richtung fehlen; doch scheint Michaelis selbst, wie eine Stelle in seiner Darstellung der Präzipitine in Oppenheimers Handbuch der Biochemie, Bd. 2, 1. Hälfte, S. 578, beweist, das Phänomen in diesem Sinne aufzufassen.

albumose und Heteroalbumose anaphylaktisch; die Synalbumose selbst vermag nur zu sensibilisieren. Die Tatsache, daß diese drei primären Albumosen sowohl in ihren chemischen, wie auch physikalischen Eigenschaften voneinander nicht unbeträchtlich differieren und einander dennoch bei der Erzeugung der anaphylaktischen Shockwirkung vertreten können, spricht jedenfalls dafür, daß selbst der Verlust charakteristischer Atomgruppen, durch welche die einzelnen Albumosen in verschiedener Weise ausgezeichnet sind, sowie schwerwiegende Aenderungen der physikalisch-chemischen Natur dieser Eiweißkörper, wie der Verlust der Koagulierbarkeit, leichte Alkoholfällbarkeit (Heteroalbumose) und Alkohollöslichkeit (Protoalbumose), nicht hinreichen, um die anaphylaktische Shockwirkung zu verhindern, daß also andere dem koagulablen Eiweiß und den daraus abgespaltenen primären Albumosen gemeinsame Charaktere zur Auslösung des anaphylakschen Shocks befähigen, ohne daß die sonst beobachteten Phänomene der Zustands- und konstitutiven Spezifizität in den Vordergrund des Vergiftungsbildes gerückt wären.

Es wäre naheliegend, hier auch die von Kossel und seinen Schülern so erfolgreich studierten, einfach gebauten basischen Bestandteile der Zellkerne für die Erklärung der spezifischen Wirkungen heranzuziehen. Indes kann man diesen unter dem Namen der Protamine bekannten Eiweißspaltungsprodukten bisher keinen Antigencharakter zuschreiben, wenn auch die durch Thompson durchgeführte Prüfung der physiologischen Eigenschaften dieser Körper, sowie die neueren Untersuchungen von Schittenhelm & Weichardt mit Klupein und Sturin eine der „Pepton“wirkung ungemein ähnliche Giftwirkung ergaben und auch der giftige Bestandteil des Tuberkelbacillus, das sogenannte Tuberkulosamin von Ruppel den Protaminen zugezählt wird. Immerhin ist es möglich, wie Schittenhelm & Weichardt annehmen, daß die spezifische Giftwirkung mancher Eiweißkörper durch die Anhäufung dieser an basischen Komplexen, z. B. Diaminosäuren, besonders reichen Eiweißderivate bedingt ist; doch ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß die Spezifizität der Wirkung durch diese, so geringe Mannigfaltigkeit der Zusammensetzung aufweisenden Komplexe, von denen einzelne, wie das Salmin, nur aus 5 verschiedenartigen Bausteinen zusammengesetzt sind, allein hervorgerufen wird, sondern vielmehr erst durch die Gruppierung und Orientierung zu den übrigen, ihnen angelagerten Eiweißkomplexe ausgelöst wird.

Eine sehr interessante Aenderung der spezifischen Eigenschaften ist durch Raubitschek bei der Darstellung des tierischen Amyloids bekannt geworden, welches nach Krawkow durch eine kombinierte Einwirkung der Pepsin-Salzsäureverdauung und von Säure und Alkali aus den amyloiden Organen isoliert wird. Der mit Quarzsand fein verriebene und 24 Stunden in fließendem Wasser gewaschene Organbrei wurde bei 37° einer mehrtägigen Pepsinsalzsäureverdauung unterworfen, filtriert, der Filterrückstand fermentfrei gewaschen, in Ammoniak aufgenommen, filtriert und mit Salzsäure gefällt; der so erhaltene Niederschlag wurde nach Lösen in Ammoniak mit verdünnter Salzsäure abermals umgefällt, schließlich in Barytwasser gelöst und nach nochmaliger Fällung mit Salzsäure mit Alkohol und Aether gewaschen und über konzentrierter Schwefelsäure im Vakuum getrocknet. Dieses die Amyloidfarbenreaktionen gebende, in Kochsalz leicht lösliche Pulver

erwies sich bei an Kaninchen durchgeführten Immunisierungsversuchen als ein präzipitinogenes Antigen, welches eine völlig selbständige Spezifizität angenommen und sowohl die ursprüngliche Organ- als auch die Artspezifizität eingebüßt hatte. Denn das aus menschlicher Milz gewonnene Amyloid vermochte einerseits mit einem Mencheneiweiß selbst in großer Verdünnung anzeigenden Präzipitinserum nicht zu reagieren, ein Beweis dafür, daß unverändertes menschliches Eiweiß in dem Amyloidpräparate nicht vorhanden war; andererseits erzeugte das gleiche Amyloidpräparat ein Immunserum, welches ausschließlich mit Amyloideiweiß, aber nicht mit unverändertem, menschlichem Eiweiß reagierte. Hierbei war es gleichgültig für die spezifische Präzipitinreaktion, ob das betreffende Amyloideiweiß aus Milz, Leber oder Niere dargestellt worden war, ein Verhalten, welches auf den Verlust der weiter unten zu besprechenden Organspezifizität hinweist; ebenso reagierte ein Immunserum, das durch Injektion von Amyloid menschlicher Provenienz gewonnen war, in fast gleicher Stärke mit einer Amyloidlösung aus amyloiden Kaninchenorganen, wie auch umgekehrt ein Kaninchenamyloidimmunserum mit Amyloidlösungen aus Menschen- und Kaninchenorganen in gleicher Stärke spezifische Präzipitation gab. Es war hier demnach auch die Artspezifizität verloren gegangen und eine neue Spezifizität entstanden, welche ausschließlich dem Amyloid eigentümlich war; doch muß dabei offen gelassen werden, inwieweit die Spezifizität dem natürlichen Amyloid allein zukommt oder ob sie, was wohl vorläufig nicht von der Hand gewiesen werden kann, ein Kunstprodukt der eingreifenden Isolierungs- und Reinigungsmethoden des Amyloids darstellt.

Im Anschlusse an die Beobachtungen über die Beeinflussung der antigenen Spezifizität durch Pepsin und Trypsin möge noch ergänzend das autolytische Ferment angeführt werden, welches in einzelnen Fällen die Antigenwirkung zu beeinflussen vermochte, wenn auch nicht, so weit bisher bekannt ist, im Sinne einer Spezifizitätsänderung. So berichtet de Waele, daß in autolysierter Milch das Kasein unter dem Einflusse eines von den Leukocyten abgegebenen proteolytischen Fermentes derart umgebildet ist, daß die präzipitinogene Wirkung gegen die der Milch gestiegen ist. Auch Olivis beobachtete, daß frische Leberextrakte ein geringeres präzipitinogenes Vermögen besitzen als die Extrakte von 1—2 Tage lang der Autolyse unterworfenen Lebern; längere Zeit, etwa 6—9 Tage, der Autolyse überlassene Leberzellen verlieren völlig ihr Präzipitinogenvermögen, wie das auch Larson im Gegensatze zu Franceschelli festgestellt hat.

Endlich sei hier des Befundes von Centanni gedacht, der die Beobachtung machte, daß in Fällen, in denen das Protoplasma von Organen, welche krankhaft verändert sind, resorbiert wird, wie z. B. das durch Distomatose veränderte Leberparenchym, in dem Blute ein Präzipitin (Autocytopräzipitin) auftritt, dem die Eigenschaft zukommt, zwar nicht mehr mit einer frischen, aus einem normalen Organe bereiteten Emulsion, sondern ausschließlich mit einer solchen zu reagieren, die schon in einem Zustande der autolytischen Zersetzung steht. Es lösen demnach nach Centanni die Organe, welche bei ihrer Resorption die Konstitution ihres Protoplasmas infolge von Krankheitserregern zum Teile geändert haben, eine neue Gattung

von Antigenen (Metantigene) aus, welche als fremdartige Elemente wiederum die Bildung entsprechender Antikörper bewirken.

d) Ueber die natürliche, konstitutive Gruppierung des Organeiweißes (Organspezifizität) und über den natürlichen Mangel originärer Spezifizität (Artspezifizität) bei gewissen Organzellen.

Zu den soeben beschriebenen, auf künstlichem Wege durchgeführten Aenderungen der originären und konstitutiven Spezifizität bilden die allmählich aufgefundenen Beispiele des Hervortretens der konstitutiven oder originären Gruppierung im nativen Zelleiweiß interessante Analogien. Während es bisher nicht gelang einzelne, aus dem Blutserum isolierte Eiweißkörper einer und derselben Tierart mit Hilfe biologischer Methoden einwandfrei zu differenzieren*), ja sogar verschiedene eiweißhaltige Substrate, wie z. B. Hühnereiweiß und Hühnerserum (Uhlenhuth), Sperma und Blutserum (Landsteiner, Metschnikoff, Moxter, Uhlenhuth u. a.), Flimmerepithelien, Erythrocyten von Rind und Kuhmilch (v. Dungern), Milch und Blutserum (Hamburger, F. Meyer & L. Aschoff, J. Bauer) nur gewisse, oft leicht verwischbare quantitative Unterschiede aufwiesen, lernte man in neuerer Zeit mit Hilfe der Präzipitationsmethode und der für diese Zwecke besonders geeigneten und äußerst empfindlichen Methode der Komplementablenkung und endlich mittels der Anaphylaxie das Zelleiweiß einzelner Organsysteme derselben Tierart voneinander unterscheiden und deckte so gewisse konstitutive Differenzen bei mehr minder völliger Intaktheit der Artspezifizität auf. Hierher gehören zunächst die älteren Versuche Uhlenhuths, dem es gelang, auf biologischem Wege (durch Präzipitine) die Eiweißstoffe des Eiklars, welche hauptsächlich Globuline und Albumine enthalten, von dem nukleinartigen Eiweißkörper des Eidotters zu scheiden, ferner der Versuch Hamburgers mit den nach der Schlossmannschen Filtrationsmethode getrennten Eiweißkörpern der Kuhmilch, dem Kasein und Albumin völlig verschiedene Immunpräzipitine herzustellen, endlich die Beobachtungen von Forssner, Grund, Hermann Pfeiffer, Weichardt und Liepmann, welche mit Hilfe elektiver Absättigung die Spezifizität gewisser eiweißhaltiger Organextrakte oder Preßsäfte, wie solcher von Leber, Niere, Milz, Sperma, Placenta feststellen konnten.

In besonders schlagender Weise gelang es in neuerer Zeit Dunbar, den Nachweis einer eigenartigen, von der Artspezifizität unabhängigen Organspezifizität der Geschlechtszellen zu erbringen; er konnte zeigen, daß sowohl die reifen Spermatozoen als auch die unbefruchteten, laichreifen Eier zahlreicher Fische, mit der Komplementablenkungsmethode geprüft, einmal untereinander verschieden serobiologisch reagierten, andererseits beide sich auch gegenüber dem Fleische des zugehörigen Fisches als different erwiesen, wobei jedoch die Geschlechtszellen von derselben Ordnung angehörigen Fischen sich auch serobiologisch als verwandt zeigten, ebenso wie auch das Fleischeiweiß; wie weit die

---

*) Die einschlägige Literatur findet sich erschöpfend zusammengestellt in der ausgezeichneten Monographie von Uhlenhuth & Weidanz, Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens etc. Jena, Fischer, 1909.

durch die Organspezifizität ausgeprägte Differenzierung der Geschlechtszellen gehen kann, zeigt sich darin, daß selbst das Fleischeiweiß einander sonst nicht nahe verwandter Tiere, wie z. B. das der Bachforelle und des Flußaales, oder des Herings und des Alands in der biologischen Reaktion einander näher steht, als das Eiereiweiß des eigenen Tieres; dieselben Resultate lassen sich auch mit Hilfe der Anaphylaxiereaktion, deren sich neben Dunbar vorher schon Uhlenhuth & Haendel bedienten, wenn auch nicht so eindeutig wie mit der Komplementablenkungsmethode, nachweisen. Von besonderem Interesse sind die Versuche, welche Dunbar über die Entwickelung neuer organspezifischer Qualitäten an befruchteten Forelleneiern anstellte; 24 Stunden nach erfolgter Befruchtung zeigten die Eier noch das ursprüngliche spezifische Verhalten der unbefruchteten Zelle, welche Reaktion auch noch nach 9-tägiger Bebrütung erhalten blieb; jedoch schon nach 16-tägiger Bebrütung, zu welcher Zeit mikroskopisch noch keine Blutelemente nachweisbar sind, läßt sich mittels der Komplementablenkungsmethode ein Ausschlag nachweisen, der auf die Anwesenheit von Bluteiweiß deutet; nach 23-tägiger Bebrütung wird diese Reaktion noch deutlicher und gleichzeitig tritt die Reaktion für Fleischeiweiß auf, welche neben der ursprünglichen Rogeneiweißreaktion und der Bluteiweißreaktion bei dem 30-tägigen Embryo noch mehr hervortritt; die nach 37-tägiger Bebrütung aus dem Ei geschlüpften kleinen Fische tragen am Bauch noch den großen Dottersack und es überwiegt daher auch in diesem Stadium noch die Rogeneiweißreaktion die Blut- und Fleischeiweißreaktion; bemerkenswert ist es, daß bei der Prüfung dieser Reaktionen mittels der Anaphylaxie alle drei Reaktionen voneinander unabhängig und nebeneinander im Organismus des sensibilisierten Meerschweinchens verlaufen, und daß bei der Anaphylaxie die artspezifischen Eigenschaften der einzelnen Zellextrakte viel mehr in den Vordergrund treten als die organspezifischen, welche nach Dunbar die viel labileren sind und bereits durch längeres Lagern oder Eindampfen im Vakuum bei 40° ihrer Spezifizität beraubt werden. Die Befunde Dunbars decken sich mit weiteren Untersuchungen H. Pfeiffers, der nach Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Spermatozoenemulsion (Spermatozoeneiweiß), Nierenrindenextrakten, Blut und Serum vom Rinde verschiedene Anaphylaxien erzeugen konnte, die von ihm als „organspezifische" aufgefaßt werden; doch vermögen bemerkenswerterweise die mit Nieren vorbehandelten Tiere auch mit Spermalösungen zu reagieren, ein Verhalten, welches als „Verwandtschaftsreaktion der Keimanlage" von Pfeiffer gedeutet wird. Alle diese Beobachtungen stehen in voller Uebereinstimmung mit den früher erörterten chemischen Grundlagen der konstitutiven und der originären Spezifizität.

Die Erkenntnis der selbständigen Organspezifizität führte zu Versuchen artgleiches Zellmaterial für antigene Wirkungen zu erproben und auf diese Weise nur die organspezifische Komponente bei Ausschluß der artspezifischen einwirken zu lassen. Die ältesten hierher gehörigen Beobachtungen gingen dieser Erkenntnis voraus und wurden zunächst von Ehrlich & Morgenroth bei dem Studium der Hämolysine angestellt, indem diese Forscher zeigen konnten, daß bei Ziegen durch Einspritzung von Ziegenblut Hämolysine entstanden, die nicht nur auf das Blut der antigenspendenden Ziege, sondern auch auf das

anderer Ziegen mit Ausnahme der antikörperliefernden Ziege wirkten, sogenannte Isohämolysine. Nahezu gleichzeitig konnte METSCHNIKOFF zeigen, daß nach Einführung von Meerschweinchenhoden bei Meerschweinchen Spermotoxine entstehen, welche im Gegensatze zu den Isohämolysinen auch auf die Spermatozoen des Spermatoxinspenders wirkten. Im Anschluß an diese Tatsache wären zunächst die Befunde von LANDSTEINER, LANDSTEINER & LEINER und LANDSTEINER & RICHTER anzuführen über Isoagglutinine menschlicher und tierischer Sera, wobei sich als allgemeine Gesetzmäßigkeit zeigte, daß wenig wirksame Sera mit empfindlichen Blutkörperchen und gut wirksame Sera mit resistenten Blutkörperchen vergesellschaftet sind, so daß sowohl in bezug auf das Serum, als auch in bezug auf die Blutkörperchen bedeutende individuelle Schwankungen existieren, welche hinreichen, um im Organismus die Bildung von Isoantikörpern zu erzeugen.

Durch Untersuchung menschlicher Normalagglutinine konnte LANDSTEINER vier Typen des menschlichen Blutes unterscheiden; zwei dieser Typen verhalten sich so, daß das Serum des einen Blutes die Körperchen des anderen agglutiniert, der dritte Typus enthält für Isoagglutinine unempfindliche Blutkörperchen, während das Serum die Blutkörperchen aller anderen Typen agglutiniert, der vierte Typus endlich besitzt im Serum überhaupt keine Isoagglutinine, die Blutkörperchen dagegen sind für die Isoagglutinine aller anderen Typen empfänglich. v. DUNGERN & HIRSCHFELD konnten im weiteren Verfolge dieser Untersuchungen in zahlreichen Versuchen feststellen, daß derartige Isoagglutinine bloß dann entstehen, wenn das als Antigen dienende Blut einen Bestandteil enthält, der dem Blute des antikörperliefernden Tieres fehlt. So lieferten insbesondere Versuche, in welchen Hunde mit Hundeblut vorbehandelt worden waren, Isoagglutinine, welche erkennen lassen, daß die Hunde unabhängig von ihren Rasseneigenschaften sich in mehrere Gruppen einteilen lassen, die dadurch charakterisiert sind, daß das Blut der betreffenden Hunde nur von einem bestimmten, für die ganze Gruppe identischen Agglutinin beeinflußt wird; die Blutkörperchen enthalten danach im wesentlichen zweierlei verschiedene gruppenspezifische Strukturen (A oder B), so daß in ähnlicher Weise, wie in den LANDSTEINERschen Befunden, ebenfalls vier verschiedene Blutkörperchen-Gruppen resultieren, nämlich solche, welche 1) die Struktur A, 2) welche die Struktur B, oder 3) A und B oder 4) weder A noch B enthalten. Das Blut der Gruppe 1 ruft bei Hunden der Gruppen 2 und 4 Agglutinine für A hervor, bei Hunden der Gruppe 1 und 3 dagegen nicht; Blut der Gruppe 2 bedingt entsprechendes Agglutinin bei Hunden der Gruppen 1 und 4, bei Hunden der Gruppen 2 und 3 dagegen nicht; Blut der Gruppe 3 erzeugt kein Agglutinin bei Hunden der gleichen Gruppe, wohl aber bei Hunden der drei übrigen Gruppen, und zwar bei Hunden der 1. Gruppe ein Agglutinin gegen die Struktur B, bei Hunden der 2. Gruppe ein Agglutinin gegen A und bei Hunden der 4. Gruppe ein Agglutinin gegen A und B. Blut endlich der 4. Gruppe bedingt nirgends Isoagglutinine, so daß es höchstwahrscheinlich ist, daß in der Tat die diesen Blutkörperchen fehlenden Struktureigentümlichkeiten die einzigen Verschiedenheiten unter den antigenen Eigenschaften der Hundeblutkörperchen sind, während alle anderen antigenen Struktur-

eigentümlichkeiten allen Hundeblutkörperchen gleichmäßig zukommen. Interessanterweise finden sich diese durch die Isoagglutination charakterisierten biochemischen Struktureigentümlichkeiten der roten Blutkörperchen auch bei Kindern in gesetzmäßiger Abhängigkeit von den betreffenden Typen der Eltern entsprechend der Mendelschen Regel, wobei die Eigenschaft der Struktur dominant ist, das Fehlen der Struktur rezessiv.

Neben den in der erwähnten Weise studierten Isoagglutininen lassen sich nach v. Dungern & Hirschfeld, sowie nach Brockmann, einem Schüler v. Dungerns, auch durch Absorption mit einem entsprechenden Menschen- oder Tierblut aus den Blutseren die artspezifischen Agglutinin-Komponenten entfernen, während die gruppenspezifischen zurückbleiben. Die auf diese Weise aus dem Menschenserum z. B. dargestellten Agglutinine, welche dann nur mit dem Blute einzelner Menschen reagieren, fallen in den meisten Fällen mit den durch die Isoagglutination charakterisierten zusammen, doch kommen auch zahlreiche Abweichungen von den Isoagglutininen vor, wie dies Brockmann durch Absorption menschlicher Sera mit Hundeblut feststellen konnte, so daß die durch die Absorptionsmethode spezifisch dargestellten Strukturen mit denen, welche die Isoantikörperbildung bedingen, nicht zusammenhängen. Mit Sicherheit läßt sich jedoch durch die Absorptionsmethode einerseits und durch die Immunisierung andererseits der Beweis erbringen, daß in den Blutkörperchen neben den artspezifischen Bestandteilen auch zweifellos Gruppenbestandteile existieren, welche unabhängig von der Artspezifizität Antigene darstellen, die für bestimmte Blutkörperchenarten charakteristisch sind. So konnten durch Einspritzung von Menschenblut bei Tieren sowohl Antikörper erzeugt werden, welche gegen die gruppenspezifischen, wie auch solche, die gegen die artspezifischen Bestandteile gerichtet waren; durch Einspritzung von Hundeblut bei Hunden gelang die Bildung von Antikörpern, die auch gegen die Gruppeneigenschaften der Menschenblutkörperchen gerichtet waren.

Schon aus den Versuchen von v. Dungern & Hirschfeld geht hervor, daß neben den roten Blutkörperchen auch Organzellen derartige gruppenspezifische Bestandteile neben den artspezifischen besitzen, indem es den Autoren gelang, nach Injektion der Nierenemulsion von einem Hunde, dessen Blut keine spezifischen Bestandteile aufwies, bei mehreren Hunden gruppenspezifische Hämoagglutinine zu erzeugen. Neuere Versuche, welche alle ihre Vorläufer in Uhlenhuths bekannten, erfolgreichen Immunitätsversuchen mit artgleicher Linsensubstanz haben, zeigen in recht schlagender Weise, daß das Eiweiß der verschiedensten Organzellen neben der artspezifischen Gruppierung eine organspezifische besitzt, durch welche Antigenwirkungen im artgleichen Organismus in ähnlicher Weise erzielt werden können, wie im artfremden; es ist jedoch nötig, wie dies aus den erwähnten Beobachtungen von v. Dungern schon hervorgeht, daß dieses organspezifische, artgleiche Eiweiß blutfremd sei. Die zunächst hierher gehörige Beobachtung Uhlenhuths und später jene von Uhlenhuth & Andrejew, sowie Kraus, Doerr & Sohma über die Organspezifizität des Linseneiweißes wurde in neuerer Zeit von Krusius durch weitere interessante Untersuchungen ihrem Wesen nach genauer geklärt, indem er, zum Teil auf gleichsinnigen Beobachtungen

Uhlenhuths fußend, feststellen konnte, daß die Organspezifizität des Linseneiweißes insofern eine relative ist, als sich bei dem quantitativ abstufbaren Ueberempfindlichkeitsversuch deutlich auch artspezifisch reagierende Bestandteile des Linseneiweißes geltend machen, welche dann die Organspezifizität in den Hintergrund drängen. So reagiert das mit Säugetierlinse sensibilisierte Meerschweinchen prompt auf Säugetierlinse, merklich schwächer schon auf Schellfischlinse und kaum nachweisbar auf das Linseneiweiß des hoch differenzierten Cephalopodenauges; bei gleichem Eiweißgehalt der verschiedenen Linseneiweißlösungen war also die toxische, auf das mit Säugetierlinse sensibilisierte Tier reagierende Eiweißkomponente in den Schellfischlinsenlösungen viel spärlicher als in den Säugetierlinsenlösungen und verschwand in den Cephalopodenlinsen nahezu vollkommen. Es wohnt also auch da neben der Organspezifizität dem Linseneiweiß eine gewisse Artspezifizität inne, welche nach Krusius hauptsächlich an die Linsenkapsel und die dieser anliegenden Kapselepithelien und jüngsten Linsenfasern gebunden ist, während der sklerosierte Kern organspezifisch ist und der Artspezifizität entbehrt; in dem Maße als das Kapselepithel auswächst und sich zur Linsenfaser umwandelt, „verschiebt sich biologisch die Artreaktion des Linseneiweißes zu einer nicht mehr artspezifischen Organspezifizität", ein Vorgang, der in analoger Weise verläuft wie bei den Organ- und Artspezifizität aufweisenden Horngebilden des Ektoderms, wie Pferdehufen, Kuhhörnern und Menschenhaaren, und seine Ursache in der allmählichen, natürlichen Denaturierung des nativen artspezifischen Eiweißes besitzt.

Wie sehr die Spezifizität der Organstruktur unter Umständen hervortreten kann, zeigt zunächst ein Versuch von Krusius, dem es gelungen ist, durch intraokulare Injektion oder durch Diszission der eigenen Linse Meerschweinchen zu sensibilisieren und auch auf demselben Wege den Ueberempfindlichkeitsshock auszulösen, da das durch die Diszission zur Resorption gebrachte eigene Linseneiweiß genügt, um den Shock am vorher in gleicher Weise sensibilisierten Tiere zu bewirken. Aehnliche Beobachtungen machten jüngst Hertle & H. Pfeiffer an Meerschweinchen, die teils durch Injektionen mit Meerschweinchenniereneiweiß, teils durch Zertrümmerung einer Niere des Meerschweinchens vorbehandelt waren; die nachträgliche Injektion des artgleichen Organeiweißes brachte den anaphylaktischen Shock hervor; auch die mit Nebenniere und Hodensubstanz sensibilisierten Tiere erwiesen sich gegen nachträgliche Injektion von Nierengewebe überempfindlich, nicht aber merkwürdigerweise gegen die Reinjektion von Zelleiweiß der Vorbehandlung. Freilich darf bei Versuchen, in denen zertrümmerte Organe der Resorption ausgesetzt werden, nicht außer acht gelassen werden, daß infolge der höchstwahrscheinlich der Resorption vorausgehenden Verflüssigung des Zellmaterials und der intravitalen fermentativen Aufspaltung des Zelleiweißes auch Aenderungen der ursprünglichen organspezifischen Struktur entstehen können, die sich dann in einem mangelhaften Ablauf der spezifischen Reaktion geltend machen können, worauf bereits die früher erwähnten Versuche Centannis über Autocytopräzipitine hinweisen. In neuester Zeit hat Halpern, ein Schüler v. Dungerns, in ausgedehnten Versuchsreihen die Antikörperbildung gegen Gewebe des eigenen Organismus beim Hunde studiert und hat auch hier mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode Antikörper gegen körper-

eigene Organe erhalten, insbesondere solche, welche gegen Niere, Leber und Hoden stark wirksam waren, gegen Milz dagegen nur schwächer reagierten; gleichzeitig traten auch Hämagglutinine für Hundeblut auf, die jedoch in dem früher erörterten Sinne niemals das eigene Blut, sondern lediglich das Blut einzelner Hunde agglutinierten. Bereits ältere, mit Hilfe der Präzipitinreaktion angestellte Untersuchungen von A. Klein machten es wahrscheinlich, daß zwischen Serum und den homologen Blutkörperchen gewisse organspezifische Unterschiede bestehen, wie ja auch zwischen den einzelnen Bestandteilen der Erythrocyten, dem Stroma und Hämoglobin in bezug auf die Antigenwirkung, wie noch später erwähnt werden soll, keine volle Uebereinstimmung obwaltet. Entscheidende Versuche in der angeführten Richtung gelangen Oluf Thomsen, einem Schüler von Th. Madsen, mittels der Anaphylaxie; Thomsen konnte zeigen, daß Sensibilisierung von Meerschweinchen mit Blut zwei durchaus verschiedene Anaphylaxien, eine für Serum und eine für gelöste Erythrocyten erzeugte, so zwar, daß mit Serum sensibilisierte Meerschweinchen nicht für homologe Erythrocyten anaphylaktisch sind und umgekehrt; auch ergibt Injektion von Serum bzw. Erythrocyten in ein mit Blut sensibilisiertes Tier keine Antianaphylaxie für die entsprechenden Blutkörperchen bzw. das homologe Serum. Nach Thomsen kommt die anaphylaktische Wirkung der Hauptsache nach dem Hämoglobin zu, mit dem Thomsen auch in kristallisiertem Zustande eine für die angewandte Hämoglobinart spezifische Anaphylaxie erzeugen konnte.

Nach allen diesen Befunden kann es kaum mehr einem Zweifel unterliegen, daß jedes einzelne Organ in seinem Organeiweiß neben der artspezifischen Gruppierung eine davon mehr minder unabhängige organspezifische Konfiguration besitzen muß, die neben anderen Faktoren auch für die selektive Wirkung der Organzelle maßgebend sein dürfte.

e) Die Antigenspezifizität der Sekrete und Exkrete.

Daß auch die Sekrete resp. die Exkrete vielfach eine von der Artspezifizität unterschiedliche Zustands- und konstitutive Spezifizität aufweisen können, geht zunächst schon aus den Untersuchungen über die antigenen Eigenschaften des Harns hervor; hier konnten zunächst Landsteiner & v. Eisler durch Injektion normalen Harnes Präzipitine erhalten, die am stärksten mit dem zur Injektion benützten Harne, schwächer mit anderen Harnen normaler und pathologischer Menschen und nur sehr wenig oder gar nicht mit Menschenserum reagierten. Die vielfach abweichenden Untersuchungsresultate anderer Autoren, wie Friedenthal, Fleischmann & Michaelis, mögen wohl in den variablen Verhältnissen des Harnantigens selbst gelegen sein, welches nach den neuesten Untersuchungen von H. Přibram das bereits von Schattenfroh und vor kurzem wieder von Abderhalden & Pregl untersuchte, schwer dialysable und als Eiweißabkömmling aufzufassende Harnkolloid darstellt. Dasselbe ist nach Přibram der Träger der antigenen und toxischen Eigenschaften des Harns und enthält neben Spuren von normalem Eiweiß auch Eiweißabbauprodukte, die zum Teil der Tyrosingruppe angehören; die vom nativen Eiweiß differente Zusammensetzung kann wohl für die Erklärung der andersartigen Spezifizität herangezogen werden. Es ist leicht

verständlich, daß in jenen Fällen, in denen eiweißhaltiger Urin als Antigen verwandt wurde (Zülzer, Leclainche und Vallée), zwischen Serum und Harneiweiß keine bedeutenderen Spezifizitätsunterschiede aufgedeckt werden konnten; daß jedoch bereits das normale Harnkolloid auch Träger artspezifischer Eigenschaften sein kann, zeigen die Untersuchungen von Uuhlenhuth & Haendel, welche neben Magensaft, Schweiß und Galle mit Harn Meerschweinchen in artspezifischer Weise zu sensibilisieren vermochten. Anhangsweise sei hier bezüglich der Spezifizitätsreaktion der Galle bemerkt, daß Brezina & Ranzi es für nicht unwahrscheinlich halten, daß bei der Galle, ähnlich wie bei dem Linseneiweiß, die artspezifische Komponente zurückgedrängt ist, da bei Ueberempfindlichkeitsversuchen des öfteren eine Reaktion nicht allein auf artgleiche, sondern auch auf artfremde Galle auftrat.

Wenn hier noch in Kürze die Spezifizitätsverhältnisse der Sekrete und Exkrete des Magendarmtractus gestreift werden sollen, so muß von vornherein erwähnt werden, daß die antigenen Wirkungen, wie dies schon früher erwähnt worden ist, von der Wirkungsweise der proteolytischen Magen- und Darmfermente, wohl auch von dem Säure- und Alkaligehalte und endlich, insbesondere in den unteren Darmpartien, von den Bakterienspaltungen in mannigfacher Abhängigkeit stehen. In der Tat zeigt sich auch zunächst bezüglich der oberhalb des Pylorus in den Verdauungskanal eingeführten Antigene, daß dieselben analog den Versuchen in vitro durch die Pepsin-Salzsäurewirkung*) nicht allein in bezug auf ihre Artspezifizität, sondern, wie dies die Versuche von Brezina & Ranzi zeigen, auch bezüglich der Zustandsspezifizität denaturiert werden. Man kann daher in den tiefer gelegenen Darmpartien bei normalem Gang der Verdauung und nicht übermäßiger Nahrungszufuhr, bei der etwa ein Teil des eingebrachten Eiweißes der Pepsin-Salzsäureeinwirkung entgehen könnte, in der Regel mit Hilfe der spezifischen Reaktionen wohl kaum die Herkunft des genossenen Eiweißes feststellen. Dies geht auch übereinstimmend aus den Untersuchungen jener Autoren, wie Brezina, Wilenko, Fürstenberg und Brezina & Ranzi hervor, welche sich mit der Feststellung der Spezifizitätsqualitäten des Darminhaltes beschäftigten und zeigen konnten, daß die erhaltenen spezifischen Reaktionen von der Nahrung unabhängig sind. Es scheint vielmehr, daß die mit dem Inhalte der einzelnen Darmabschnitte ausgelösten Antigenreaktionen hauptsächlich von dem Eiweiß der Darmsekrete resp. der abgestoßenen eiweißhaltigen Darmwandelemente herrühren, welche naturgemäß durch die verschiedenartigen Fermentwirkungen mannigfache Zustandsänderungen erfahren, die in differenten Spezifizitätsqualitäten zum Ausdrucke kommen und auf diese Weise eine gewisse, wenn

---

*) Die Angabe Kentzlers, daß die Salzsäure die Arteigenheit der Eiweißkörper, sei es in vitro oder in vivo, beeinflußt, widerspricht allen experimentellen Erfahrungen und ist unrichtig; die Denaturierung des Eiweißes, nicht allein der Verlust der Artspezifizität, welche Kentzler ja in seinen Versuchen nicht einmal geprüft hat, ist nicht der Wirkung der Verdauungssalzsäure, sondern ausschließlich der Pepsin-Salzsäurewirkung resp. der Pepsin-Milchsäurewirkung zuzuschreiben; unter pathologischen Bedingungen können wohl auch andere proteolytische Fermente, wie die autolytischen, hierbei in Frage kommen. (Siehe auch Versuche Citrons: Ueber die Auswertung des Magensaftes mittels der Präzipitinreaktion; Vortrag an der 5. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie zu Dresden 1911. Centralbl. f. Bakt., I, Ref., Bd. 50, Beilage S. 169.)

auch nicht untereinander scharf ausgeprägte Organspezifizität darstellen; dagegen ist diese Spezifizität durchaus zu unterscheiden von der Artspezifizität des betreffenden Blutserums. So zeigen präzipitierende Immunsera, welche durch Immunisierung mit Blutserum erzeugt worden sind, wie Boindi, Brezina & Wilenko und auch Brezina & Ranzi fanden, nur eine äußerst schwache oder gar keine Reaktion mit dem Kote, eine etwas stärkere nach Wilenko mit dem Dünndarminhalte; umgekehrt erzeugen präzipitierende Immunsera, welche durch Kotextraktinjektionen an Kaninchen hergestellt worden waren, spezifische Niederschläge mit dem Kote homologer Tierarten, aber nur sehr schwache oder gar keine Präzipitinreaktionen mit dem artgleichen Blutserum. Von Interesse ist auch die Angabe von Sohma & Wilenko sowie von Brezina & Ranzi, daß es gelingt, mit Meconium Immunsera herzustellen, welche mit Meconiumextrakt und Dünndarminhalt spezifisch reagieren, dagegen nur schwächere oder spurenweise Reaktionen mit Säuglingskot und Menschenserum, keine aber mit dem Menschenkot Erwachsener geben; ebenso ändert sich nach Sohma & Wilenko die Präzipitinreaktion mit dem Meconiumimmunserum und Säuglingsstuhlimmunserum derart, daß der Darminhalt, der in den ersten zwei Lebenstagen nur mit Meconiumimmunserum reagierte, nicht aber mit einem Säuglingskotserum, vom dritten Tage die Reaktion mit Säuglingskotserum immer stärker, mit Meconiumimmunserum immer schwächer gibt.

f) Fermenthaltige Substrate als Antigene und deren Spezifizität.

Hier wäre noch einer Klasse von Antigenen zu gedenken, welche in gleicher Weise sowohl den bakteriellen, wie pflanzlichen und tierischen Organismen eigentümlich sind und die von vornherein über eine in den meisten Fällen wohlcharakterisierte Spezifizität ihrer Wirkung verfügen, nämlich der Fermente. Seit den Untersuchungen von Hildebrandt, Briot und Morgenroth über das Auftreten von Immunerscheinungen im tierischen Organismus nach Einverleibung von Emulsin und Labferment und der dadurch hergestellten Analogie mit den bakteriellen Antigenen wurde eine große Reihe von fermenthaltigen Substraten zur Antigenbildung mit mehr minder günstigem Erfolg verwendet, wobei neben der in Erscheinung tretenden Immunitätswirkung insbesondere die Spezifizität der Fermentwirkung eine gewisse Analogie zu der spezifischen Toxinwirkung aufwies.

Wenn es auch auf den ersten Blick fraglich erscheinen könnte, ob der bei der Fermentwirkung entfalteten strengen, vielfach stereochemisch eingestellten Spezifizität auch bei der Antigenwirkung eine ausschlaggebende Rolle zukommt, so beweist schon die Möglichkeit, mit gewissen Fermenten gegen dieselben spezifisch gerichtete Antifermente zu erhalten, daß auch diese, die Qualität der Fermentwirkung bestimmende spezifische Gruppierung des Fermentmoleküls an der Antigenwirkung mitbeteiligt sein müsse und nicht bloß eine nebensächliche Rolle spielen könne. So wirkt ein mit einem proteolytischen Ferment erzeugtes Antiferment nur gegen bestimmte Proteasen und nicht etwa gegen diastatische Fermente und ein mit Lab erzeugtes Antilab hebt vorwiegend die Labwirkung auf, beeinflußt jedoch nicht in gleicher Weise die fermentative Fettspaltung.

Neben dieser von der Fermentqualität in hohem Maße abhängigen Spezifizität, die ich mit der früher erörtereten konstitutiven Spezifizität in Analogie setzen möchte, läßt sich bei manchen Fermenten eine originäre oder Artspezifizität unterscheiden, die sich bei der Antigenwirkung in unzweifelhafter Weise ausprägt und in vielfachen Versuchen festgestellt wurde.

Morgenroth konnte zuerst bei Immunisierung mit tierischem und pflanzlichem Lab (Cynarase) insofern eine scharfe Artspezifizität nachweisen, als das mit tierischem Lab gewonnene Antilab die Milch gegen die Labung vorwiegend tierischen Labs (gegen die 20-fache Labmenge) und nur wenig gegen pflanzliches Lab (nur gegen die 3-fache Menge) schützen konnte, während dieselbe Menge Anticynarase etwa die $2^1/_2$—$3^1/_2$-fache wirksame Labmenge und die 27- bis 30-fache wirksame Cynarasemenge zu neutralisieren vermochte. Auch Moro fand, daß ein gegen Kälberlab gerichteter Antikörper viel schwächer gegen Menschenlab wirksam wäre. Weiter zeigten Bordet & Gengou gelegentlich der Immunisierung mit Fibrinferment resp. mit Blutplasma, daß dieses, wenn auch keine absolute, so immerhin deutlich ausgesprochene artspezifische Immunität entfaltete, welche sich darin kundgab, daß ein von Kaninchen stammendes Plasma am besten gegen das Fibrinferment des Kaninchenblutes, weniger gegen jenes des Meerschweinchenblutes und gar nicht oder sehr wenig gegen jenes des Hunde- und Hammelblutes wirkt, eine Beobachtung, die für die Verschiedenheit und Vielheit der Fibrinfermente verschiedener Tierarten spräche. Endlich wäre anzuführen, daß Landsteiner & v. Eisler auch bezüglich der proteolytischen Fermente, des Trypsin und Pepsin, eine durch die Abstammung des betreffenden Fermentantigens bedingte Artspezifizität der gewonnenen Antiproteasen feststellen konnten. Auch K. Meyer konnte neuestens durch Immunisierung mit der Prodigiosusprotease, die von Mesernitzky und von v. Gröer genauer studiert worden war, eine Antiprotease gewinnen, welche ausschließlich das in den Prodigiosuskulturen enthaltene proteolytische Ferment hemmte, jedoch gegen die analoge Pyocyaneusprotease oder das Pankreastrypsin eine nur geringfügige Hemmungswirkung zeigte; diese Beobachtungen decken sich völlig mit älteren Untersuchungsergebnissen von v. Dungern, welcher die durch die Bakterienproteasen erzielten Hemmungsphänomene innerhalb gewisser Grenzen so spezifisch fand, daß er die letzteren sogar als eine diagnostische Serumreaktion verwerten zu können glaubte.

Es scheint wohl wahrscheinlich, daß diese Artspezifizität der Fermente durch den kolloidalen Eiweißkomplex bedingt ist, dem auch bei der Antigenwirkung die wesentlichste Bedeutung zukommen dürfte; da jedoch die konstitutive Spezifizität, die sich in der Fermentqualität ausdrückt, auf das innigste mit der Antigenwirkung verbunden sein muß, so liegt der Gedanke nahe, auch diese nur als durch eine besondere Konfiguration des Eiweißkolloids bedingt anzusehen. Die spezifische Antigenwirkung gewisser Fermente würde sohin es höchstwahrscheinlich machen, daß diese Fermente, mit denen bisher eine Antikörperbildung möglich war, kolloidale Eiweißkomplexe darstellen und daß alle Versuche, diese Fermente von ihren eiweißartigen Verunreinigungen zu befreien, fruchtlos endigen dürften. Gerade die Möglichkeit, derartige Fermente als spezifische Antigene

zu benützen, hat zur Voraussetzung, daß die Fermentwirkung mit dem kolloidalen Eiweißkomplex auf das innigste zusammenhängt.

Bei den durch Immunisierung mit Fermenten erzielten Antikörpern muß allerdings hervorgehoben werden, daß die erzielten Immunwirkungen im allgemeinen bei weitem hinter den mit anderen Antigenen, z. B. Toxinen, erzeugten zurückstehen und in günstigen Fällen nur eine Steigerung der bereits im nativen Serum des unvorbehandelten Tieres vorhandenen Hemmungswirkung darstellen. Für die geringen Erfolge der Fermentimmunisierung muß wohl in erster Linie die leichte Zerstörbarkeit der Fermente im Organismus angesehen werden; Hahn sieht die Gründe der geringen Wirkung nach Enzymbehandlung in der mangelhaften Resorption der Enzyme, ferner in der Bindung und Zerstörung der Fermente durch zirkulierende Eiweißstoffe und Kohlehydrate, bevor sie mit den Zellen in Reaktion zu treten vermögen; nach Morgenroth liegt eine Erklärungsmöglichkeit auch darin, daß es sich bei den Fermenten um normale Körperbestandteile handelt, bei deren Zuführung die bereits vorgebildeten Regulationsvorgänge in Aktion treten, während die Toxine durchaus körperfremd sind. Dastre und Delezenne glauben endlich, daß die als Antifermente bezeichneten Substanzen nur Antikinasen sind, welche die Aktivierung der Fermente durch entsprechende Kinasen verhindern.

Zu Immunisierungszwecken, also als Antigene, wurden ausnahmslos ungereinigte Fermentpräparate verwendet, wie sie zumeist im Handel vorrätig sind oder durch Extraktion aus Organen gewonnen werden können, oder fermenthaltige Bakterienkulturfiltrate, so daß bei der Antigenwirkung natürlich nicht allein die Fermente, sondern auch die Wirkungen der verschiedenen anhaftenden Eiweißkörper in Frage kommen. Speziell die vielen Fermenten zugeschriebene toxische und nekrotisierende Wirkung, wie z. B. jene des Trypsins, Emulsins, Steapsins und anderer Fermente muß, selbst wenn sie auch beharrlich trotz mancher Reinigungsversuche den Fermentreaktionen anhaftet, viel mehr als eine von den Fermenten unabhängige Komponente des die Fermentwirkung enthaltenden Substrates, denn ein integrierender Bestandteil des Fermentes selbst angesehen werden, eine Anschauung, die, wie mir scheint, mit vollem Rechte auch von Jacoby vertreten wird. Eine Stütze für diese Ansicht scheint mir in der recht verschiedenen toxischen Wirkung bei gleichbleibendem Fermentgehalt mancher Präparate zu liegen und auch darin, daß es manchmal durch gewisse Reinigungsmethoden gelingt, die toxische Wirkung zu entfernen oder bedeutend herabzumindern. So z. B. konnte Hildebrandt Kaninchen gegen die schwer toxische Wirkung seiner Emulsinpräparate nur derart immunisieren, daß er das Emulsin per rectum einführte, während Beitzke und Neuberg aus einem gut wirksamen käuflichen Kahlbaumschen Emulsinpräparat nach Extraktion mit Toluolwasser bei 38° durch 20 Stunden ein fermentativ äußerst kräftiges Filtrat erhielten, das bei subuktaner Injektion sehr gut und ohne Gewichtsverlust der Versuchstiere ertragen wurde.

Von den hier in Betracht kommenden tierischen, pflanzlichen und bakteriellen Fermenten wurden tierisches und pflanzliches Lab (Briot & Morgenroth), Fibrinferment (Bordet & Gengou), Trypsin resp. Pankreasextrakt (Landsteiner, Achalme, Dean, Bergell & Schütze, v. Eisler), Pepsin (H. Sachs, v. Eisler), Leukoprotease (Jochmann),

Laktase (A. Schütze), Diastase (Ascoli & Bonfanti und L. Preti), Amylase (Schütze & Braun), Steapsin (A. Schütze, Beitzke & Neuberg, Bertarelli), Emulsin (Hildebrandt, Beitzke & Neuberg), Papayotin (Achalme, v. Stenitzer), Tyrosinase (Gessard), Hefezymase (Jacobsohn & Hahn), Hefe-Endotryptase (Hahn), Inulinase (Saiki), proteolytische Bakterienfermente (v. Dungern, Charrin, Gheorghiewsky, Glässner & Rosculez, K. Meyer), Urease (Moll, Hahn) als Antigene verwendet; es ist natürlich, daß die Beurteilung des Immunisierungseffektes, der bei manchen dieser Antigene ein recht geringer, ja zweifelhafter war, mit der Feinheit der verwandten Prüfungstechnik an Schärfe zunimmt und damit an Bedeutung gewinnt*).

g) Chemische Grundlagen der Spezifizität der toxischen Antigene.

Während bei den bisher erörterten Antigenen vorwiegend die Größe des Molekularkomplexes und die Resistenz gegenüber den verschiedenartigsten physikalischen und chemischen Eingriffen einen Einblick in die variablen Spezifizitätsverhältnisse dieser polyvalenten Antigene zu ermöglichen scheint, liegen die Verhältnisse bei den meist von koagulierbaren Eiweißkörpern, also von kolloiden Komplexen höherer Ordnung befreiten und nahezu ausnahmslos, soweit wenigstens die toxische Wirkung der Antigene in Frage kommt, labileren Toxinen weit schwieriger. Der experimentellen Beeinflussung der Spezifizität ist durch die äußerst scharf ausgeprägte monovalente Wirkung der Toxine eine naturgemäße Grenze gezogen, die in den seltensten Fällen eine Aenderung der Spezifizität in qualitativer Hinsicht zuläßt. Wenn von den wenig charakteristischen Beeinflussungen (Verlängerung oder Verkürzung der Inkubationszeit) abgesehen wird, sind wir meist nur auf die quantitativen Schwankungen der Wirkung resp. auf das Erhaltenbleiben oder Verschwinden derselben angewiesen. Hierzu kommt weiter, daß in vielen Fällen die Toxinwirkung sich durchaus nicht mit der Antigenwirkung deckt und daß zweifellos atoxisch gewordene Lösungen ihre antigenen Fähigkeiten beibehalten (Toxoide im Sinne Ehrlichs), ohne daß eine Aenderung der monotropen Spezifizität, soweit bisherige Erfahrungen reichen, festzustellen wäre. Man hat deshalb grundsätzlich die Spezifizität der Toxinwirkung und die Spezifizität der Antigenwirkung der Toxine voneinander zu trennen, da mit der Vernichtung der ersteren spezifischen Wirkung durchaus nicht die zweite, im allgemeinen resistentere Wirkung aufgehoben ist. So gelingt es, wie neuerdings die Versuche Löwensteins zeigen, das Tetanustoxin durch For-

---

*) Die immerhin recht schwierige künstliche Immunisierung mit artfremden Fermenten macht es wenig wahrscheinlich, daß der tierische Organismus normalerweise mit den von ihm produzierten Fermenten derart immunisiert würde, daß die normalerweise im Blute auftretenden Antifermente (Paralysatoren) mit den Immun-Antifermenten identifiziert werden könnten, wie dies von manchen Autoren angenommen wird. Abgesehen von vielfachen chemischen Differenzen (Unterschiede in den Serumfraktionen und in der Thermoresistenz) zwischen normalen und Immun-Antifermenten ist eine derartige Immunisierung des Organismus gegen arteigene, normale Stoffwechselprodukte im Verlaufe des normalen Stoffwechsels bisher unbekannt.

malinbehandlung zu entgiften bei voller Erhaltung seiner spezifischen Antigenwirkung und ebenso hatten die älteren Versuche EHRLICHS bei der Vorbehandlung desselben Giftes mit Schwefelkohlenstoff ein ähnliches Ergebnis. Wenn bei unseren spärlichen Kenntnissen eine gesonderte Behandlung der Toxinspezifizität und der Antigenspezifizität nicht möglich ist, so liegt es wohl auch daran, daß beide Wirkungen höchstwahrscheinlich an dasselbe Substrat gebunden sind, wobei es nicht ausgeschlossen ist, daß, wie schon früher ausgeführt wurde, die Antigenwirkung durch Anlagerung des Toxinkerns an einen größeren Eiweißkomplex erst ermöglicht wird, eine Vorstellung, welche v. BEHRING für das Entstehen der Toxoide auf Grund seiner allerdings von EHRLICH in ihrer Deutung angefochtenen Studien über die Konstitution des Tuberkelbacillengiftes in ähnlicher Weise entwickelt hat und welche gerade im Zusammenhange mit den früher erwähnten und noch zu besprechenden Befunden von FAUST über das Ophiotoxin und Crotalotoxin, sowie auch durch neuere beachtenswerte Versuche von BANG & OVERTON über die schnelle Aufnahme des Cobragiftes durch Kaulquappen für die Zusammensetzung des Antigens nahegelegt wird.

Wenn wir die früher entwickelten Vorstellungen von den drei Formen der Spezifizität, der Zustands-, konstitutiven und originären Spezifizität auf die Spezifizität der toxischen Antigene zu übertragen versuchen, so finden wir, daß sich bei vielen dieser Antigene eine so scharfe Trennung, wie sie bei den meist komplexer gebauten Substraten der Präzipitinogene und Anaphylaktogene möglich war, nicht durchführen läßt, daß vielmehr hier meist diese einzelnen Spezifizitätsqualitäten so innig zusammenhängen, daß die Beeinflussung in der einen Richtung bereits eine Aenderung oder Vernichtung aller Qualitäten zur Folge hat; das ist insbesondere bei dem am stärksten monovalent wirkenden Diphtherietoxin und dann beim Tetanustoxin deutlich ausgesprochen, während bei den polyvalenten tierischen Giften, die auch hinsichtlich der Molekulargröße des wirksamen Substrates den früher besprochenen Eiweißantigenen nahestehen, wie z. B. beim Schlangengift, Aalgift oder bei den polyvalenten pflanzlichen Giften, dem Ricin und Abrin, die einzelnen wirksamen Komponenten durch mannigfache Eingriffe in verschiedener Weise beeinträchtigt werden können. Freilich handelt es sich auch hier nahezu niemals um eine qualitative Beeinflussung der Spezifizität, sondern zumeist um Toxoidbildung im Sinne EHRLICHS, die wir im weiteren Sinne als Aenderung der Zustands- oder konstitutiven Spezifizität auffassen können; durch die mannigfachsten physikalischen und chemischen Eingriffe läßt sich eine Isolierung der biologisch wirksamen Komponenten der einzelnen antigenen Gifte herbeiführen und es ist so möglich, einzelne, wenn auch spärliche Anhaltspunkte für eine chemische Charakterisierung der Antigene zu gewinnen. Da die chemischen Grundlagen der Spezifizität naturgemäß in strenger Abhängigkeit von der chemischen Natur der Antigene stehen, so seien die für die chemische Zusammensetzung der giftigen Antigene charakteristischen Daten und die für die Reindarstellung einzelner Gifte angewandten Methoden, so weit sie für die spezielle chemische Charakterisierung verwertbar sind, in Kürze angeführt. Bezüglich der allgemeinen und praktisch wichtigen Darstellungsmethoden muß auf das Kapitel von Prof. M. FICKER verwiesen werden.

V. Spezielle chemische Charakterisierung der toxischen Antigene.

A. Bakterielle toxische Antigene.

a) Chemische Eigenschaften der Toxine und Endotoxine.

Die bisher bekannten echten Bakterientoxine, wie das Diphtherie-, Tetanus-, Dysenterie-, Botulismustoxin und auch das spezifische Antigen des Tuberkelbacillus finden sich in den flüssigen Nährmedien der betreffenden Kulturen und sind zum Unterschiede von den mehr minder giftigen Auslaugungsprodukten der Leibesbestandteile anderer Bakterien, die nach den Arbeiten von R. Pfeiffer und seiner Schule nicht als echte Toxinbildner anzusehen sind, wie z. B. die Typhus-, Coli-, Cholerabacillen, die Strepto-, Staphylo-, Pneumo- und Meningokokken u. a., mit vollem Rechte als echte Stoffwechsel- und Sekretionsprodukte der Bakterienzelle anzusehen. Wohl gibt es Uebergänge zwischen beiden Bakteriengruppen, indem auch diejenigen Bakterien, welche erst bei ihrem Zerfall im Tierkörper giftige Produkte, sogenannte Endotoxine nach R. Pfeiffer, in Freiheit setzen, unter Umständen auch echte Gifte sezernieren können, wie z. B. das von R. Kraus entdeckte, akut wirksame El-Tor-Gift der El-Tor-Vibrionen, das ebenso wie das Toxin des Vibrio Nasik nach Untersuchungen von C. J. Rothberger als akutes Herzgift anzusehen ist, bei dessen Wirkung das gleichzeitig vorhandene Hämotoxin nicht beteiligt erscheint, oder das Leukocidin der Staphylokokken oder die in den verschiedenen Bakterienfiltraten der Endotoxinträger nachgewiesenen Hämolysine; umgekehrt erweisen sich auch echte Toxinbildner, wie die Dysenteriebacillen, nach den Untersuchungen von Pfeiffer und seinen Schülern, Ungermann & Bessau, auch als Endotoxinträger. Während es jedoch bei der Gruppe der Toxinbildner leicht gelingt, die giftigen Antigene von den relativ ungiftigen Bakterienleibern zu trennen, sind bei der Gruppe der Endotoxinträger der Zellleib und das giftige Antigen zumeist miteinander in so innigem Zusammenhange, daß eine chemische Trennung von den Zellbestandteilen in der Regel nicht möglich ist; es ist vielmehr wahrscheinlich, daß diese Zellbestandteile direkt die Träger der Antigen- und Giftwirkung sind.

Alle Versuche, eiweißfreie, antigenwirkende Gifte aus den Bakterienzellen zu gewinnen, schlugen bisher fehl und selbst die großen Fortschritte in der Darstellungstechnik ähnlicher Körper brachten nur sehr unwesentliche Fortschritte in der Erkenntnis der chemischen Natur der bakteriellen Antigene. Seit den ersten Untersuchungen von v. Nencki über das Mykoprotein, jenen von Buchner & Römer über das „Alkaliprotein" der Bakterien, sowie den Studien Gamaleïas über das „Nukleoalbumin" und „Nuklein" der Cholerabacillen, ferner den praktisch wichtigen Darstellungen der Nukleoproteide aus verschiedenen Bakterienmassenkulturen nach Lustig & Galeotti mußten alle Beobachter, so weit sie antigenwirkende Gifte erhalten wollten, stets mit komplexen Eiweißkörpern oder mit Eiweißabkömmlingen unbekannter Konstitution und kolloider Beschaffenheit experimentieren. Es ist daher von vornherein nicht wunderbar, daß die nach Einverleibung von derartigen Bakterienproteinen beobachteten Vergiftungserscheinungen häufig genug jenen ähnlich sehen,

welche nach Injektion mancher artfremder Eiweißkörper überhaupt beobachtet werden, wie z. B. Beschleunigung der Lymphabsonderung, Beeinflussung der Leukocytenzahl und der Eigentemperatur des Tieres. So zeigte bereits Buchner, daß seine Bakterienproteine in Gaben von einigen Milligramm Lymphorrhöe, Leukocytose und Fieber, in größeren Dosen dagegen Kollaps mit Temperaturabfall und Hypoleukocytose erzeugten; hierher gehören auch die von manchen derartigen Präparaten hervorgerufenen toxischen Wirkungen auf den Darm, welche von Selter unter Kruses Leitung neuerdings studiert und von Kruse & Selter mit der schon von Bergmann & Schmiedeberg und von Faust beobachteten analogen, freilich unspezifischen Sepsinwirkung in Beziehung gebracht worden ist. Auch die Versuche, welche jüngst Schittenhelm & Weichardt mit Bakterieneiweißkörpern ausführten, scheinen eine Stütze dafür zu bilden, daß das Eiweiß oder dessen Derivate Träger der spezifischen Giftwirkung der Bakterienleiber sind und illustrieren gleichzeitig an der N-Bilanz, welch intensiven Eingriff in den Eiweißstoffwechsel die Zufuhr selbst sehr geringer Mengen von Bakterieneiweiß im Vergleiche zu anderem Eiweiß herbeiführt. In den von den beiden Autoren untersuchten Fällen erwiesen sich die durch kurzdauernde Hydrolyse bei 37° in Lösung gebrachten und mit Formalin versetzten Produkte der jungen, auf Agarrasen gezüchteten Bakterienkulturen Hunden intravenös injiziert, bei gleichem Stickstoffgehalte viel giftiger im Vergleiche zu anderem artfremden Eiweiß, z. B. Eiereiweiß; so stieg die für die allgemeine Giftwirkung besonders charakteristische Stickstoffausfuhr bei Applikation von Typhus- oder Colibakterieneiweiß auf das Doppelte bis Dreifache, wobei die Steigerung mehrere Tage anhielt gegenüber jener, welche nach Einverleibung von analogen Eiereiweiß-Abbauprodukten zu beobachten war; wie aus der folgenden, gekürzt wiedergegebenen Tabelle hervorgeht, war dabei die Menge der injizierten Bakterienproteine eine so geringe, daß dieselbe Menge als Eiereiweiß injiziert keinen Effekt erzielen würde.

Tabelle V.

N-Ausscheidung bei intravenöser Injektion von 5 g Eiereiweiß-Abbauprodukten = 0,67 g N				N-Ausscheidung bei intravenöser Injektion von 6½ ccm Typhus = 7,2 mg N			
Dackel; Futter: 20 g Stärke, 20 g Zucker, 20 g Fett, 10 g getrocknetes pulverisiertes Pferdefleisch				Foxhund; Futter: 25 g Stärke, 20 g Zucker, 25 g Fett, 14 g getrocknetes pulverisiertes Pferdefleisch			
Datum	Gewicht	Urinmenge	N-Ausscheidung	Datum	Gewicht	Urinmenge	N-Ausscheidung
17. Nov.	4300	170	1,12	15. Juli	8100	210	1,54
18. „	4300	180	1,02	16.*) „	7600	250	1,54
19. „	4300	150	0,98	17. „	7300	190	**3,50**
20.*) „	4200	360	**1,96**	18. „	7100	210	**3,39**
21. „	4200	190	**1,71**	19. „	6800	210	**2,24**
22. „	4200	140	1,14	20. „	7100	170	**2,18**
23. „	4200	110	1,00	21. „	7100	140	1,60
24. „	4200	149	0,87	22. „	7000	210	2,10
				23. „	6800	120	1,62

*) Tag der intravenösen Injektion.

Colibakterieneiweiß in einer Dose, welche 8 mg Stickstoff enthielt, war für einen mittelgroßen Hund letal, während z. B. ein in gleicher Weise hergestelltes Tuberkelbacilleneiweiß sich für nicht tuberkulöse Hunde als sehr wirksam zeigte. Die Differenzen der Giftwirkungen der verschiedenen Bakterieneiweißkörper äußerten sich u. a. auch darin, daß Colieiweiß und ein aus Bacillus Friedländer dargestelltes Eiweiß nach einem rasch vorübergehenden Temperaturabfall einen ziemlich akuten Temperaturanstieg mit Leukocytose veranlaßte, während Typhuseiweiß erst einige Zeit nach der Infektion einer Temperaturerhöhung mit einer lang dauernden Leukopenie und erst viele Stunden später eine Leukocytose herbeiführte. Injektion von Staphylokokkeneiweiß, welches aus Staphylococcus pyog. aur. hergestellt worden war, wirkte in enormer Weise temperatursteigernd; gleichzeitig schien die Atmung durch das Gift beeinflußt.

Trotz aller dieser, den heterogensten Bakterienproteinen in mehr minder gleichartiger Weise eigentümlichen, also unspezifischen Wirkungen, bedarf es durchaus nicht der Annahme, daß die spezifischen antigenen Gifte etwa diesen proteinartigen Stoffen mit beigemengt werden und selbst durchaus nicht eiweißartig sein müssen; vielmehr kann auch hier die Vorstellung nicht zurückgewiesen werden, daß die spezifischen Gifte, zumal aber die immunisierenden Bakterien, von den Eiweißkörpern oder höher molekularen Eiweißspaltprodukten selbst dargestellt werden oder daß mindestens die Anwesenheit der Eiweißkolloide für die Entfaltung der Antigenwirkung dieser Gifte von großer Wichtigkeit, ja Notwendigkeit ist. Ob die reine Giftwirkung bakterieller Provenienz ohne Antigenwirkung an Eiweißkörper gebunden sein muß, mag dahingestellt bleiben; die Sepsinstudien von Faust, welche allerdings mit Reinkulturen wiederholt, Fornet & Heubner zu anderen Resultaten führten, würden gegen eine solche Notwendigkeit sprechen. Immerhin wäre bei den eigentlichen Toxinen an die Möglichkeit zu denken, daß an sich nicht eiweißartige Gifte durch die Zelltätigkeit entstehen und erst in Verbindung mit proteinartigen Körpern zu Antigenen werden.

Sollte sich diese Vorstellung als richtig erweisen, müßte man wohl annehmen, daß die chemische Zusammensetzung eines toxischen Antigens, das scheinbar in seinen physiologischen Wirkungen gleich geblieben ist, dennoch nicht unter allen Verhältnissen dieselbe bleiben muß, da der für die Entfaltung der Antigenwirkung wohl notwendige, sich jedoch nicht sonderlich physiologisch dokumentierende eiweißartige Paarling verschiedenartigen chemischen Bau aufweisen kann und dadurch den gesamten Antigenkomplex auch in einschneidender Weise zu ändern vermag. Anhaltspunkte für eine derartige Vorstellung lassen sich aus einzelnen vorliegenden Daten, auf welche hingewiesen werden soll, hie und da gewinnen; ein sicherer Beweis für eine derartige Annahme konnte freilich bisher nicht erbracht werden und es muß auch betont werden, daß das Verhalten der meisten Toxine gegenüber proteolytischen Fermenten, welche nahezu ausnahmslos die Giftwirkung bei längerer oder kürzerer Einwirkung aufheben, wohl ein wichtiges Argument für den Zusammenhang dieser Gifte mit den durch Fermente spaltbaren Eiweißkörpern bildet. Die scheinbaren Ausnahmen, welche daher postuliert werden könnten, daß

einzelne derartige Gifte, wie z. B. das Botulismustoxin oder das Dysenterietoxin vom Magen-Darmtractus her wirken, besagen höchstens nur, daß diese Gifte unter günstigen Verhältnissen der Eiweißproteolyse gegenüber sich als etwas resistenter erweisen; doch wissen wir bezüglich des Dysenterietoxins durch Untersuchungen von Kruse, Flexner und Sweet, daß längere tryptische Einwirkung dieses Toxin zerstört und bezüglich des Botulismustoxins, welches bisher eine Ausnahmestellung einnimmt, rechtfertigen die bisherigen knappen Angaben, welche vorzüglich auf den Beobachtungen von Forssman beruhen, durchaus nicht die Annahme, daß dieses Toxin etwa gegenüber der Fermentproteolyse unbedingt resistent wäre. Freilich darf nicht vergessen werden, daß in den bis jetzt angestellten Versuchen zumeist artfremde Verdauungsfermente auf die betreffenden Toxine einwirkten; die den Toxinen adäquaten, vielfach in den Kulturflüssigkeiten als Stoffwechsel- und Sekretionsprodukte neben den Toxinen vorhandenen Bakterienproteasen scheinen den Abbau der kulturhomologen Toxine viel langsamer zu vollführen, wenn auch sie bei längerer Einwirkung, wie das Schwinden des Tetanustoxins mit dem Schwinden höhermolekularer Eiweißabbauprodukte in älteren Kulturen beweist, ebenfalls homologe Toxine zu spalten und dadurch zu zerstören vermögen.

Der innige Zusammenhang der Endotoxine mit dem Zelleiweiß ließ bisher alle Versuche scheitern, die immunisierenden, also antigenen Zellbestandteile von den rein toxischen zu trennen. Wie die neuesten, von R. Pfeiffer & Bessau an Typhusbacillen ausgeführten Versuche zu zeigen scheinen, bedingt die giftige Bakteriensubstanz auch den Immunisierungseffekt, während die ausgelaugten, atoxisch gewordenen Bakterienreste nur eine schwache immunisierende Kraft entfalten; möglicherweise bleibt es jedoch auch hier subtileren chemischen Methoden vorbehalten, eine Scheidung zwischen reinem Gift und etwa giftigem oder ungiftigem Antigen zu bewerkstelligen. Eine Schwierigkeit läge allerdings bei den als „Endotoxine" bezeichneten Bakteriengiften darin, daß es der besonderen Tätigkeit des Tierkörpers bedürfen sollte, um die Bakterienzelle zur Produktion dieser Gifte anzuregen oder dieselben aus der Bakterienzelle frei zu machen, eine Anschauung, für welche Pfeiffer und seine Schüler neues experimentelles Material jüngst erbrachten. Welche Vorstellungen man über das Wesen der Endotoxine auch haben mag, in jedem Falle spricht die Tatsache, daß es bisher auf keinem Wege gelungen ist, aus den Endotoxinträgern in vitro Gifte von der Art der intensiv wirksamen echten Toxine zu gewinnen oder gegen diese Endotoxine ausreichend wirksame Antitoxine zu erzielen, für eine Sonderstellung dieser Antigene, welche im Gegensatze zu den echten Toxinen nur eine geringe antitoxische, dagegen eine vorherrschend bakterizide Immunität zu erzeugen imstande sind. Man dürfte wohl hier der Ansicht Ausdruck geben, daß dieser Unterschied der antigenen Wirkung zum Teil auch in der Differenz des chemischen Aufbaues liegt, indem wir ja bei den Endotoxinen hauptsächlich Zellauszüge verwenden, die sich durch den großen Gehalt an Nukleoproteiden auszeichnen, während diese in den toxinhältigen Kulturfiltraten, zumal in den durch Salzfällung gereinigten, in der Regel keine Rolle spielen und vor den albumosen- und peptonartigen Eiweißspaltungsprodukten, die vorwiegend die toxintragenden Elemente darstellen, in den Hintergrund treten.

Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß die Art und Weise der Darstellung eines bestimmten Bakteriengiftes nicht nur für die Wirkung, sondern auch für die chemische Charakterisierung maßgebend sein muß, und daß es sehr wesentlich von der angewandten Darstellungsmethode abhängen wird, ob tatsächlich das nativ in der Bakterienzelle enthaltene Endotoxin auch wirklich in Lösung gegangen ist oder ob man es, wie wohl in vielen Fällen, mit mehr minder denaturierten und in ihrer Wirkung auch bedeutend modifizierten Kunstprodukten zu tun hat. Man hat daher vielfach in der Praxis darauf verzichtet, die wirksamen Bestandteile aus den Bakterien zu isolieren und hat die abgetöteten Bakterienleiber, wie Typhus-, Cholera-, Pest- und Ruhrbakterien, als sogenannte Vaccine direkt zur Verwendung gebracht, indem man hoffte und, wie die günstigen Erfahrungen zeigten, mit Recht, dem Tierkörper auf diese Weise die immunisierenden Bestandteile der Bakterienzelle am besten beizubringen. Denn alle Extraktionsmethoden, sei es mit und ohne Aufschließung der Bakterienzellen, liefern ja ebenfalls nur Körpergemenge, die häufig genug neben den eiweißartigen Produkten auch Fettkörper enthalten, denen sogar in letzter Zeit von verschiedenen Untersuchern, so insbesondere für die Erzielung von Immunitätserscheinungen bei tuberkulösen und leprösen Menschen, sowie auch im Tierexperiment eine große, ja maßgebende Rolle zugeschrieben wird; indes muß bezüglich der Rolle der Fettkörper als bakterielle Antigene auf das früher Gesagte verwiesen werden, daß nämlich kein einwandfreier Beweis vorläufig vorliegt, daß die als Antigene wirksamen Fettkörper tatsächlich chemisch reine Produkte waren und keine die eigentliche Wirkung bedingenden eiweißhaltigen Veränderungen enthielten, zumal die erzielten Immunwirkungen bisher nur geringfügige genannt werden können. Die einschlägigen Tatsachen sollen bei Besprechung der Tuberkelbacillenantigene noch ausführlicher erwähnt werden. Die meisten aus Endotoxinträgern, wie den Typhus-, Cholera-, Coli-, Pestbacillen, sowie aus den verschiedenen Kokken dargestellten giftigen Antigene lassen sich durch Extraktion der Agarkulturen mit physiologischer oder 1-proz. Kochsalzlösung, mit mehr minder alkalischer Bouillon oder verdünnter Sodalösung gewinnen; diese gifthaltigen, zumeist wenig haltbaren, in vivo schwach wirksamen und chemisch nicht näher charakterisierten Lösungen können behufs weiterer Reinigung und Konzentrierung in gleicher Weise behandelt werden, wie die echten Toxinlösungen, in deren chemisches Verhalten zunächst die nachfolgenden Isolierungsmethoden und Reaktionen Einblick gewähren sollen.

b) Diphtherie- und Tetanustoxin.

1. Darstellung durch Aussalzungsverfahren und Wirkung der Salze auf die Gifte.

Die vorwiegend oder ausschließlich kolloidale Natur dieser Antigene einerseits und ihre Labilität gegenüber zahlreichen Reagentien anderseits bestimmen von vornherein die Auswahl der Fällungsmittel, und da sind es vor allem die verschiedenen Neutralsalze, wie Kochsalz, Magnesiumsulfat und Ammoniumsulfat, welche bei der Ausfällung der verschiedenartigsten Antigene die häufigste Verwendung finden. Da es sich dabei um Aussalzungsverfahren ohne jeden tiefer gehenden chemischen Eingriff handelt, so gehören diese Ver-

fahren zu den schonendsten der Antigendarstellung, vorausgesetzt, daß die Lösungen der Salze nicht durch sekundäre Veränderungen während ihrer Bereitung, so durch Dissoziation und Säurebildung, wie dies bei der Bereitung gesättigter Ammonsulfatlösungen leicht eintreten kann, oder durch Beimengung fremdartiger Bestandteile, so der Kalksalze beim Kochsalz, der Eisen- und Kupfersalze bei den Sulfaten, einen schädigenden Einfluß auf die labileren Antigene ausüben, ein Uebelstand, der jedoch leicht vermieden werden kann. Trotzdem findet man Angaben in der Literatur, daß unter Umständen selbst Neutralsalze auf Antigene bei Konzentrierungsversuchen schädlich wirken. So z. B. geben Grassberger & Schattenfroh an, daß das allerdings sehr empfindliche Rauschbrandgift durch Ausfällen mit schwefelsaurem Ammon stark geschädigt wird. Doch scheint es, daß für das Mißlingen derartiger Aussalzungsversuche weniger das Salz, als vielmehr die besonderen Verhältnisse der Kulturflüssigkeit, wie z. B. das Vorhandensein giftiger nicht mehr aussalzbarer Produkte maßgebend sind.

Die zur Aussalzung durch Neutralsalze nötigen Konzentrationen der Salzlösungen sind in der Regel sehr hohe und man verfährt am sichersten derart, daß man in die betreffenden Giftlösungen die festen, fein gepulverten Salze bis zur vollen Sättigung einträgt, wobei es in der Regel zweckmäßig ist, um eine möglichst vollständige Lösung des eingetragenen festen Salzes zu erzielen, die mit Salz beschickten Lösungen eine zeitlang (mehrere Stunden) bei Brutschranktemperatur stehen zu lassen; auch Schütteln der mit Salz beschickten Lösungen im Schüttelapparate wird zur Unterstützung einer möglichst guten Salzlöslichkeit und Salzsättigung häufig angewandt. Auch dann hat man jedoch nicht immer die Gewähr, insbesondere nicht bei den bakteriellen Toxinen, quantitative Ausbeuten an Gift zu erhalten.

Man kann auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht ein sicheres Urteil darüber abgeben, ob die Wirkung der Neutralsalze, im speziellen auf die Toxine, ähnlich ist, wie bei der Aussalzung der Eiweißkörper und bestimmten Gesetzmäßigkeiten folgt, oder ob es sich, wie manche Autoren glauben, nur um mechanisches Mitgerissenwerden der an sich nicht aussalzbaren toxischen Produkte durch die ausgefällten Eiweißkörper und deren niedere Abbauprodukte handelt. Der letzteren Ansicht huldigt insbesondere Brieger und stützt diese seine Ansicht u. a. auf die Beobachtung, daß gerade giftige Tetanustoxinlösungen häufig die Eigenschaft verlieren, durch Neutralsalze, insbesondere durch das am stärksten fällende Ammonsulfat, welches bereits Tizzoni und Cattani zur Darstellung des Tetanustoxins verwendet haben, ausgesalzen zu werden: „In dem Maße, wie die Giftigkeit der Tetanuskulturen zunimmt, vermindert sich die Fähigkeit des Ammoniumsulfates, das Tetanusgift aus den Kulturfiltraten niederzuschlagen und erlischt diese so schätzbare Eigenschaft des Ammoniumsulfates bei hochgiftigen Kulturen schließlich ganz und gar. Da die Giftbildung nach Brieger und Cohn auf Kosten der Peptone oder richtiger gesagt Albumosen erfolgt, so wird eben mit dem Schwinden der letzteren auch die von der Gegenwart der Albumosen abhängige Niederschlagskraft des Ammoniumsulfates mehr und mehr herabgesetzt werden. Die Entziehung des Tetanusgiftes aus seinen Lösungen wird also durch das niedergerissene Eiweiß rein mechanisch vermittelt, gleichwie bei dem Zusammentreffen von

Schwefelsäure und Baryt durch den entstehenden schwefelsauren Baryt etwa noch in Lösung befindlicher salpetersaurer Baryt und selbst Baryumchlorid, an und für sich äußerst leicht lösliche Verbindungen, mit niedergerissen werden und alsdann nur mit großer Mühe oder kaum noch von ihrer unlöslichen Komponente getrennt werden können. Demgemäß wird auch bei eintretendem Mangel an Albumosen das Ammonsulfat als Fällungsmittel schließlich gänzlich versagen." Auch die auf andere Weise durch Metallsalzfällungen hergestellten höchst giftigen Tetanustoxinpräparate Behrings erwiesen sich vielfach als durch Ammoniumsulfat nicht mehr aussalzbar.

Aehnlich, wenn auch nicht völlig gleich, verhält sich das Diphtherietoxin. Aus eiweißhaltigen Lösungen des Diphtherietoxins ist nach Brieger mittels Ammonsulfats eine viel größere Ausbeute an Gift zu erzielen, als aus Tetanustoxinlösungen, da der Diphtheriebacillus nicht imstande ist, die Albumosen in seinen Kulturen vollständig umzuwandeln. So erhielt Brieger aus alten Diphtheriekulturen, in denen nur wenig Gift vorhanden war — 0,1 ccm bakterienfreies Filtrat tötete erst innerhalb 48 Stunden ein Meerschweinchen von 500 g — durch Ammonsulfatfällung ein so konzentriertes Gift, daß 0.001 g davon genügten, um den gleichen Effekt hervorzubringen. Da das Diphtheriegift überdies relativ leicht durch Pergament dialysiert, so glaubt Brieger auch bei diesem annehmen zu müssen, daß der Vorgang der Fällung durch irgendein organisches oder unorganisches Eiweißfällungsmittel nichts anderes darstellt, als das mechanische Mitreißen der Gifte durch den gleichzeitig vorhandenen Eiweißkörper. Prinzipiell anders als das Tetanusgift und das Diphtheriegift soll sich nach Brieger und Fränkel das Cholera-, Typhusgift und das Gift des Bacterium coli verhalten. So findet Brieger, daß auch das Choleragift aus alten Kulturen, in welche es aus abgestorbenen Bakterienleibern allmählich hineindiffundiert, durch Ammonsulfat nicht ausgeschieden werden kann, wenn die Albumosen darin verschwunden sind; da die Cholerabakterien die Albumosen mit großer Energie zerstören, so treffe dieses Verhalten in den meisten Fällen zu. Doch muß bemerkt werden, daß nach unseren eigenen Erfahrungen die Gifte aus den Extrakten der Agarkulturen der eben genannten Bakterien mit Ammonsulfat gut aussalzbar sind.

Die hier von Brieger aufgeworfenen Fragen hängen mit der Frage der Eiweißnatur der Gifte und der Antigene innig zusammen; alle von Brieger vorgebrachten Tatsachen über die Aussalzbarkeit der antigenen Gifte lassen sich durchaus mit der schon früher erörterten Vorstellung in Einklang bringen, daß es sich bei dieser Art der Antigene immer wieder um Eiweißkörper oder Eiweißspaltungsprodukte handelt oder daß kolloidale Eiweißadsorptionsverbindungen von an sich eiweißfreien Giften mit Eiweißkörpern vorliegen, welche der Wirkung der Neutralsalze und der übrigen Eiweißfällungsmittel genau so unterliegen, wie andere Eiweißkörper; für die Annahme, daß die Gifte eiweißfrei seien und durch die in den Eiweißlösungen hervorgebrachten Fällungen nur mechanisch mitgerissen werden, lassen sich stringente Beweise nicht erbringen.

Daß gewisse Gifte, wie z. B. jene in stark proteolytisch wirkenden Kulturen, so das Tetanustoxin, unter Umständen nicht mit Neutralsalzen aussalzbar werden, beweist ebenso wie das Fehlen gewisser Eiweißreaktionen nichts gegen die Eiweißnatur der durch Neutral-

salze aussalzbaren Gifte und auch nicht viel dagegen, daß die nicht aussalzbaren und biuretfreien Toxine eben höhere Spaltungsprodukte der aussalzbaren Toxalbumosen wären, etwa Toxopeptone oder Toxopeptide. Es bleibt ja jedenfalls auffallend, daß es mitunter auch nach BRIEGERS Angaben gelingt, die nicht mehr aussalzbaren Toxine nach Durchführung gewisser Konzentrationsmethoden, wie z. B. durch Versetzen des mit Ammoniumsulfat übersättigten Tetanuskulturfiltrates mit 5-proz. Lösung von Aluminiumsulfat, nunmehr und zwar quantitativ mit Ammoniumsulfat auszusalzen. Man kann dann in derartigen konzentrierten Lösungen, wie übereinstimmend zahlreiche Autoren angeben, dann wieder allen Eiweißreaktionen begegnen, welche die nicht konzentrierten Lösungen vermissen lassen. Gegen ein bloß mechanisches Mitreißen der Toxine scheint der Umstand zu sprechen, daß überall dort, wo es sich nicht um eiweißfällende Mittel handelt, sondern um die Erzeugung andersartiger Niederschläge, z. B. durch anorganische Salze, wie etwa Calciumphosphat, die Ausbeute an Gift eine sehr geringe ist, weshalb auch derartige Darstellungsmethoden in der Praxis auch bald verlassen worden sind. Daß auch bei derartigen Niederschlägen nicht von einem nur mechanischen Mitreißen gesprochen werden kann, sondern vielmehr von Adsorptionserscheinungen, die unter Umständen sogar eine gewisse Spezifizität aufweisen können und mit Wahrscheinlichkeit auf die kolloidale Natur der betreffenden Giftsubstrate zurückzuführen sind, darauf scheinen die Untersuchungen von LANDSTEINER & BILTZ und ihren Mitarbeitern, ferner jene von NEISSER und FRIEDEMANN hinzuweisen.

Indes läßt sich sogar bei manchen Toxinen direkt ein gewisses konstantes Verhältnis gegenüber der Aussalzbarkeit durch Neutralsalze nachweisen, so daß ich zur Ansicht hinneige, daß bei einem genaueren Studium der einschlägigen Verhältnisse sich gewisse Gesetzmäßigkeiten zwischen Toxinen und Salzen bezüglich der Fällbarkeit in ähnlicher, wenn auch nicht in ganz gleicher Weise feststellen lassen, wie zwischen Eiweißkörpern und deren komplexen Derivaten und Salzen. Wird z. B. nach den älteren Angaben von BRIEGER und FRÄNKEL die Diphtheriebouillon bei 30° mit Magnesiumsulfat gesättigt, so scheidet sich ein geringer ungiftiger Niederschlag aus, während aus dem Filtrate durch Ammoniumsulfat oder Natriumsulfat oder durch Alkohol das Gift gefällt werden kann. Wird z. B., was mich auch eigene Versuche lehrten, die Diphtheriebouillon mit dem gleichen Volumen einer gesättigten Ammonsulfatlösung gefällt, so entsteht ein Niederschlag, der wohl zahlreiche Albumosen enthält, aber nur einen geringen Teil des Diphtheriegiftes; würde es sich um rein mechanisches Mitreißen handeln, so sollte man erwarten, daß gerade die ersten Portionen der fraktionierten Fällung den größten Giftanteil aufweisen, während derselbe erst aus dem Filtrate der Halbsättigung durch Ganzsättigung zu gewinnen ist.

Wenn es auch nicht gelingt, das Gift mit einer bestimmten Salzfraktion abzuscheiden, so darf nicht vergessen werden, daß die Verhältnisse bei der Aussalzung von Toxinen aus einem eiweißhaltigen Milieu viel komplizierter sein können, als die Aussalzung der Eiweißkörper an sich. Denn es ist von vornherein möglich, daß das Toxin bereits in der Zelle mit bestimmten Eiweißkörpern zusammenhängt, durch deren Zerfall in der toxischen Bouillon eben die verschieden-

artigsten toxischen Eiweißabbauprodukte entstehen, die sich naturgemäß auch den Salzen und vielleicht auch verschiedenen anderen Agentien gegenüber ungleich verhalten können. Andererseits wissen wir, daß auch Toxine ähnlich wie Fermente — Dauwes, sowie Jacobys Untersuchungen über Adsorption der Fermente, Landsteiners und seiner Schüler, K. Takakis und Löwes Arbeiten über Adsorption der Toxine durch Kolloide haben uns wichtige Aufklärungen über diese Verhältnisse gebracht — vielfach unter Beibehaltung ihrer toxischen Wirkung von den Kolloiden adsorbiert werden; diese Adsorption, sei es daß sie zu einer chemischen Bindung zwischen Toxin und dem kolloiden Substrat führt, sei es, daß sie auf Grund einer festen Lösung im Sinne des Verteilungsgesetzes erfolgt, kann naturgemäß in einer toxischen Bouillon von den mannigfachsten darin befindlichen kolloidalen Stoffen abhängig sein. Es bedarf dabei durchaus nicht erst einer Fällung oder eines festen kolloidalen Substrates, um derartige Adsorptionsverbindungen herbeizuführen; dieselben können in der ungefällten Bouillon auftreten und werden dann den Neutralsalzen gegenüber sich durchaus so verhalten, wie die sie bindenden oder adsorbierenden Eiweißkörper oder Kolloide. Es wird stets das jeweilige Milieu die Adsorptionsverhältnisse und auch Fällungsverhältnisse bestimmen und wir werden daher auch die mehr oder minder weit vorgeschrittene Proteolyse der Bouillon in diesem Sinne für die schwere oder leichtere Fällbarkeit der Toxine durch Neutralsalze verantwortlich machen. Daß es sich bei derartigen Adsorptionen um sehr feste Bindungen handelt, das weiß man aus zahlreichen Beispielen, wie z. B. aus der Adsorption von Pepsin durch Fibrin oder Eiereiweißwürfel oder aus den noch zu erwähnenden Adsorptionsverbindungen von Tetanustoxin oder Cobratoxin durch Protagon und andere Lipoide u. a. Diese Tatsachen scheinen die Anschauung zu stützen, daß wir es bei der Wirkung der Neutralsalze auf die Toxine durchaus nicht mit einem mechanischen Niederschlagen der letzteren, sondern mit ganz bestimmten gesetzmäßigen, freilich komplizierten Erscheinungen zu tun haben, deren Aufklärung von weiteren Studien zu erwarten ist. Es sei diesbezüglich auch auf andere Wirkungen der Neutralsalze auf Toxine verwiesen, so auf die konservierende und die Resistenz gegen Erwärmen erhöhende Wirkung mancher Salze, wie sie Buchner und Knorr bezüglich der Toxine, Buchner & Friedberger bezüglich des Alexins resp. Komplements beobachteten und wie sie Ferrata in bezug auf Hämolysine beschrieben hat.

Die Einwirkung der Salze auf das Diphtherie- und Tetanustoxin haben weiter E. P. Pick & O. Schwarz einerseits und E. Přibram andererseits einem genaueren Studium unterzogen; die ersteren Autoren haben hierbei gleichzeitig den Einfluß der Eiweißkolloide des Normal- und Immunserums berücksichtigt und konnten nachweisen, daß sich die Reaktion zwischen Toxin—Normalserum und Toxin—Immunserum durch die Salze nach den von Pauli und seinen Schülern studierten physikalisch-chemischen Gesetzen über die Salz-Eiweißverbindungen beeinflussen läßt. Im speziellen fanden zunächst Pick & Schwarz, daß die Salze mit einwertigem Kation, wie NaCl, Na_2SO_4, $(NH_4)_2SO_4$, NH_4SCN, NH_4Br weder Diphtherie- noch Tetanustoxin an sich oder bei Anwesenheit von Serumeiweiß, selbst in sehr hohen Konzentrationen (z. B. bei Anwendung von 30—60-proz. Ammon-

sulfatlösungen), angreifen und auch auf die spezifische Bindungsfähigkeit von Toxin und Antitoxin keinen Einfluß ausüben, so daß der Bindungsprozeß von dem Salzmilieu in weiterem Umfange unabhängig ist; auch die gefestigte Verbindung Toxin-Antitoxin wird von diesen Salzen nicht beeinflußt.

Bezüglich der Salze mit zweiwertigem Kation ergab sich, daß 10-proz. Calciumacetat- oder Magnesiumsulfatlösungen weder auf das Diphtherietoxin oder das Antitoxin allein, noch auf die gefestigte Verbindung beider von irgendeinem erkennbaren Einfluß seien. Anders verhält sich jedoch nach den Untersuchungen E. PŘIBRAMS das Tetanustoxin: die Calcium-, Magnesium- und Baryumsalze üben auf dieses Gift eine deletäre Wirkung aus, welche sich merkwürdigerweise bei manchen Salzen in gewissen höheren Konzentrationen und dann wieder in starken Verdünnungen geltend macht; so wirkte eine $^1/_{10}$ N-$CaCl_2$-Lösung etwa so wie eine $^1/_{1000}$ N-Lösung, während die $^1/_{100}$ N-Lösung unwirksam blieb; oder eine $^1/_{200}$ N-$HgCl_2$-Lösung, welche das Toxin abgeschwächte, wirkte weniger intensiv als eine $^1/_{20\,000}$ und $^1/_{200\,000}$ N-Lösung, während eine $^1/_{2000}$ N-Lösung keine Aenderung der Toxizität herbeiführte. Die beiden von PŘIBRAM untersuchten dreiwertigen Salze: Fe_2Cl_6 und $AsCl_3$ wirken auf Tetanustoxin noch in hohen Verdünnungen sehr intensiv; doch ist es möglich, daß bei der leichten Zersetzlichkeit dieser Salzlösungen der gebildeten freien Säure die toxinzerstörende Wirkung zukommt. Auch dem von ihm untersuchten vierwertigen Uran kommen in $^1/_{10}$ N-Lösung schwache, aber deutliche Wirkungen auf das Tetanustoxin zu; doch muß auch hier wohl meines Erachtens die bekannte intensive eiweißfällende Wirkung der Uransalze berücksichtigt werden, die übrigens BRIEGER, wie weiter unten ausgeführt wird, direkt zu Darstellungszwecken bei dem Tetanustoxin mit Erfolg verwandte.

Die Versuche von PICK & SCHWARZ ergaben weiter, daß vor der zerstörenden Wirkung von Calcium- und Aluminiumionen das Tetanustoxin durch die Gegenwart des der Salzlösung vor dem Toxinzusatz zugefügten Immunserums geschützt wird, während es in der mit dem Antitoxin bereits eingegangenen Verbindung von diesen Salzen mehr oder weniger angegriffen wird, und zwar um so intensiver, je gefestigter diese Verbindung ist. Magnesiumsalze zeigen das umgekehrte Verhalten, da das Magnesiumion seine zerstörende Wirkung auf das Tetanustoxin gerade dann ausübt, wenn das Toxin erst der Serum-Salzmischung zugefügt wird, während bei der Einwirkung des Salzes auf die gefestigte Toxin-Antitoxinverbindung kein Einfluß bemerkbar ist. Ein ähnlicher Antagonismus von Calcium und Magnesium zeigt sich auch in anderen biologischen Prozessen (J. LOEB u. a.). Die Beobachtung, daß die Gegenwart von Serum das Toxin vor der Einwirkung gewisser Salzionen (Ca, Al) schützt, legt die Annahme einer Eiweiß-Salz-Adsorptionsverbindung nahe, die freiem oder locker gebundenem Toxin gegenüber indifferent ist; andererseits führt die Einwirkung von Calcium- resp. Aluminiumsalzen auf die gefestigte Toxin-Antitoxinverbindung zur Bildung einer Toxin-Antitoxin-Salzverbindung, die eine erheblich geringere Toxizität besitzt als die Toxin-Antitoxinverbindung an und für sich. In analoger Versuchsanordnung übt die Verbindung Normalserum-Calcium resp. Normalserum-Toxin-Calcium dieselbe Wirkung auf Tetanustoxin aus wie die Systeme Immunserum-Calcium resp. Immunserum-Toxin-Calcium. Die Resultate dieser Ver-

suche führen Pick & Schwarz zu der Annahme, daß der Neutralisationsvorgang Toxin-Immunserum in zwei Phasen vor sich geht: zunächst in der Phase der kolloidalen Adsorption und dann in der der spezifischen Absättigung des Toxins; die erste Phase tritt auch im Normalserum ein und in beiden Fällen wird das gesamte Toxin vom Serum adsorbiert. Von Interesse ist es, daß auch L. Jacqué und E. Zunz auf Grund von Adsorptionsvorgängen von Diphtherietoxin einerseits und der Toxin-Antitoxin-Verbindung andererseits bezüglich des Neutralisationsvorganges zwischen Toxin und Antitoxin zu Schlüssen kamen, die mit den von Pick & Schwarz gezogenen identisch sind.

Anhang: Einwirkung von Säuren auf Toxine.

Entgegen der vielfach gemachten Erfahrung, daß Säuren die Gifte zerstören, wurde von verschiedenen Autoren beobachtet, daß unter bestimmten Verhältnissen freie Säuren, und zwar sowohl anorganische wie organische auf die Toxine insofern eine schützende Wirkung auszuüben vermögen, als sie gewisse Gifte, wie z. B. das Schlangengift, vor der Zerstörung durch Hitze und andere Einflüsse bewahren. Da die einschlägigen Bedingungen beim Schlangengift genauer untersucht worden sind, werden sie bei diesem Gifte, insbesondere nach ihrer theoretischen Bedeutung hin, ausführlicher erörtert; hier mögen nur die vorwiegend auf das Diphtherietoxin bezüglichen Tatsachen kurz Erwähnung finden, wie sie von Roux & Yersin und von Doerr gefunden worden sind.

Roux & Yersin haben als erste die Beobachtung gemacht, daß nach Ansäuern der filtrierten, sehr giftigen Diphtheriekulturen mit Milchsäure und Weinsäure das Gift derart abgeschwächt wurde, daß es für Meerschweinchen völlig unschädlich war; sobald man aber diese inaktive Giftlösung wieder neutralisiert hatte, erhielt sie einen großen Teil ihrer Giftigkeit wieder; doch wird, falls der Kontakt mit der Säure lange dauert, das Gift sehr abgeschwächt. Doerr hat diese Befunde durch weitere Versuche ergänzt; derselbe hat sowohl beim Diphtherietoxin, als auch beim Dysenterietoxin durch Einwirkung von 1—2-proz. Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure auf das Dysenterietoxin und außerdem von Milchsäure, Essigsäure auf das Diphtherietoxin unwirksame, durch Neutralisation mit starker Soda wieder reaktivierbare Giftmodifikationen herstellen können; doch mag bemerkt werden, daß Dysenterietoxin im Gegensatze zum Diphtheriegift durch 4-proz. Essigsäure nicht umgewandelt werden kann. Die Reaktivierung gelingt innerhalb 20 Stunden nach erfolgter ca. 4-stündiger Säureeinwirkung. Tetanus-, El-Tor-Gift, Vibriolysin werden jedoch durch die Säuren dauernd zerstört.

Diese Beobachtungen, die sich am einfachsten auf die durch den Säurezusatz entstandenen, durch Alkalizusatz reversiblen Säure-Eiweißverbindungen zurückführen lassen, sprechen unseres Erachtens mit Wahrscheinlichkeit für die Eiweißnatur der betreffenden Giftkomplexe. (Siehe Schlangengift.)

2. Darstellung der Gifte durch Alkoholfällung.

Die älteste Darstellung des spezifischen toxischen Prinzips der Bakterienkulturen verdanken wir Brieger & Fränkel, welche in

ihren ursprünglich an die Ptomainstudien Briegers angeschlossenen Untersuchungen über Bakteriengifte die Fällungen mit Neutralsalzen kombiniert mit der Alkoholfällung zum erstenmal für eine nähere chemische Charakterisierung dieser Körper anzuwenden versuchten.

Die von diesen Autoren angewandte Methode bestand zunächst darin, daß die durch Chamberlandfilter filtrierten Diphtheriekulturen durch Uebersättigung von Ammoniumsulfat oder Natriumsulfat gefällt und die Niederschläge salzfrei dialysiert worden sind; aus der salzfreien Lösung läßt sich durch Fällung mit Alkohol, wobei die Flüssigkeit tropfenweise in absoluten Alkohol eingegossen wird, ein weißlichgrauer Niederschlag gewinnen, welcher sich nach Zusatz von Essigsäure absetzt und abfiltriert wird; derselbe wird durch Lösen in Wasser und abermaliges Fällen mit Alkohol, welche Prozedur öfters wiederholt wird, gereinigt. Endlich wird die Substanz bei 40° im Vakuum getrocknet. Bei der Aussalzung der Diphtherie-, wie Tetanuskulturen mit Ammoniumsulfat gingen die Autoren in der Weise vor, daß sie diese Operation in Erlenmeyerschen Kolben ausführten; bei voller Sättigung der Flüssigkeit mit dem Salze steigt das ausgefällte Gift mit den Albumosen an die Oberfläche und kann dann von dem bis zum Rande gefüllten Kolben leicht mit einem Platinspatel abgeschöpft werden. Durch Aufstreichen auf Tonteller wird die anhaftende Flüssigkeit entfernt, so daß die Gefahr der Ammonsulfatvergiftung der Versuchstiere nicht zu befürchten steht. Derartiges Rohgift, im Vakuum getrocknet, enthält noch ca. 6,5 Proz. Ammoniumsulfat und soll die gesamte in der Tetanusbouillon befindliche Giftmenge quantitativ umfassen. Die so dargestellte Giftsubstanz bildete für die weiteren tiefer unten noch zu besprechenden Reinigungsmethoden Briegers und seiner Mitarbeiter G. Cohn und Boer das Ausgangsmaterial.

Eine andere von Brieger und Fränkel ebenfalls angewandte Darstellungsmethode des Diphtheriegiftes beruhte im Eindampfen der Bakterienfiltrate bei 30° auf ein Drittel und im Zusatz der zehnfachen Menge absoluten Alkohols und einiger Tropfen Essigsäure. Nach 12-stündigem Stehen im Eisschrank wird der Niederschlag filtriert, durch sechs- bis achtmaliges Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol gereinigt, die Lösung dialysiert und im Vakuum bei 40° getrocknet. Man erhält eine schneeweiße, amorphe, krümelige, sehr leichte, in Wasser leicht lösliche, in Alkohol unlösliche Masse, welche nicht ausgeschieden wird durch Kochen, Natriumsulfat, Kochsalz, Magnesiumsulfat, Salpetersäure, verdünntes Bleiacetat, wohl aber durch Kohlensäure in gesättigter Lösung, konzentrierte Mineralsäuren, gelbes Blutlaugensalz und Essigsäure, Phenol, organische Säuren (der Niederschlag ist im Ueberschuß löslich), Kupfersulfat, Silbernitrat, Quecksilberchlorid. Positiv sind naturgemäß auch die Eiweißreaktionen mit Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid, Kaliumwismutjodid, Pikrinsäure ebenso wie die Biuretreaktion, die Millonsche und Xanthoproteinreaktion. Mit Goldchlorid und Platinchlorid erhält man ebenfalls Fällungen; das erhaltene Produkt gibt eine Verbindung mit Benzoylchlorid, keine aber mit Phenylhydrazin. Die Lösungen ergaben beim Polarisieren eine Linksdrehung. Auf Grund des chemischen Verhaltens steht das von den Autoren erhaltene Produkt in Verwandtschaft mit den Albumosen und Peptonen. 2,5 mg des Diphtherie-Trockenpräparates stellten pro Kilogramm Tier eine sicher

tödliche Dosis dar. Aehnliche Produkte konnten die Autoren aus Tetanus-, Typhus-, Cholerakulturen, sowie aus Kulturen des Staphylococcus pyog. aur. darstellen, ebenso auch aus wässerigen Extrakten von Milzbrandorganen. Die aus Typhus-, Cholera- und Staphylokokkenkulturen erhaltenen giftigen Eiweißkörper sind jedoch nach den Angaben der Autoren schwer löslich, respektive unlöslich in Wasser und sollen eher den Globulinen als den Albumosen näher stehen.

Dieses Verfahren von Brieger & Fränkel haben Wassermann & Proskauer in der Weise modifiziert, daß sie das keimfreie, durch Zusatz von 10—12 ccm Normalnatronlauge alkalisch gemachte Filtrat im Vakuum bei 27—30° auf ein Zehntel seines Volumens eindampften und zur Entfernung dialysabler Salze und Peptone und Fällung der Globuline gegen fließendes Wasser dialysierten. Die im Dialysator zurückbleibende Flüssigkeit wurde klar filtriert und mit der zehnfachen Menge 60- bis 70-proz. Alkohols, welcher mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt worden war, gefällt. Der abgesetzte Niederschlag wurde nach 24 Stunden abfiltriert und der ablaufende Alkohol in absoluten Alkohol fließen gelassen, wobei ein weiterer Niederschlag entstand. Beide Niederschläge wurden getrennt behandelt, indem sie zunächst in wenig Wasser gelöst und hierauf mit der doppelten Menge Ammoniumsulfatlösung gefällt wurden; die ausgefallenen Albumosen wurden wieder in Wasser gelöst, salzfrei dialysiert und hierauf abermals mit Alkohol gefällt. Die Fällung mit Alkohol und das Lösen des Niederschlags in Wasser wurde so oft wiederholt, bis die erhaltene Lösung völlig klar war.

Die auf diesem Wege gewonnenen Präparate gaben, wie jene von Brieger & Fränkel, alle Albumosenreaktionen. Doch zeigte sich, daß nur der mit verdünntem Alkohol gefällte Körper giftig war, während der durch Fällung mit absolutem Alkohol gewonnene keine Giftigkeit aufwies. Der gleichen Methodik bedienten sich Wassermann und Proskauer auch bei der Verarbeitung von Organen, aus denen „Toxalbumine“ dargestellt werden sollten.

3. Darstellung und Isolierung der Toxine mittels Metallsalzen nach der Methode von Brieger, Brieger & Cohn und Brieger & Boer.

Die Fällung und Reinigung der Toxine mit Metallsalzen, insbesondere mit den Salzen der Schwermetalle, wurde vor allem von Brieger und seinen Mitarbeitern in mühevollen Untersuchungen versucht. Das Prinzip der Fällung besteht vielfach darin, daß die erzeugten Fällungen, welche nach Brieger Doppelverbindungen der betreffenden Metallsalze mit den Toxinen darstellen, durch Alkalisalze oder, falls es sich um resistentere Gifte, wie z. B. das Schlangengift handelt, mit Schwefelwasserstoff zersetzt werden, wodurch die gereinigten Toxine in Freiheit gesetzt werden.

Von den Metallsalzen lieferte zunächst Quecksilberchlorid, selbst bei vorsichtiger Fällung, wie auch Schütteln mit Zinkstaub, welcher nach Kobert die Eiweißkörper entfernen soll, kein günstiges Resultat, da die Verunreinigungen keineswegs weggeschafft und die Giftwirkungen ganz erheblich abgeschwächt werden. Wenig zweckentsprechend erwiesen sich auch, mit Ausnahme des Aluminiumhydroxyds, die Hydroxyde, welche in statu nascendi angewendet, das Toxin, speziell das Tetanustoxin, infolge der alkalischen Reaktion

rasch zerstörten. Dagegen leistete das Uranacetat vermöge seiner Neigung, sich mit anderen Stoffen sehr leicht zu Doppelverbindungen zu paaren, bei der Fällung des Tetanustoxins gute Dienste; doch ist es schwierig, den Niederschlag zu zerlegen. Schütteln mit Wasser, selbst wenn es schwach sauer oder alkalisch ist, vermag weder den nassen, noch den getrockneten Niederschlag zu zerlegen; nur durch Anwendung einer 5-proz. Lösung von metaphosphorsaurem Natron ist man imstande, das Tetanusgift wieder zu isolieren, welches jedoch, nach dieser Methode gewonnen, in seiner Wirksamkeit eine ziemliche Einbuße erleidet; es zeigt auch noch die Biuretreaktion, ist aber durch Ammoniumsulfat nicht mehr fällbar.

Auch Alaunlösungen verwandte Brieger zur Reinigung von Toxinpräparaten; die mit Hilfe sehr verdünnter Alaunlösungen hergestellten Fällungen ergaben Flüssigkeiten, aus welchen in dem vom Alaunlack befreiten, wasserklaren Filtrat Ammonsulfat eine Substanz ausschied, welche salzfrei gemacht, die Biuretreaktion öfters nicht gab, obwohl die Giftigkeit, wenn auch abgeschwächt, fortbestand. Wie bereits früher erwähnt, eignet sich für die Ausfällung von Gift, das mit Ammoniumsulfat nicht mehr aussalzbar ist, Aluminiumsulfat, das in 5-proz. Lösung aus dem ammonsulfatgesättigten Filtrat das Gift ausfällt. Die Ausbeute an Gift ist dabei zufriedenstellend, wenn man den auf Ton abgesaugten und gut getrockneten Niederschlag mit Wasser extrahiert und in vacuo eindampft. Häufig fällt nach Brieger das Gift aus solchen Lösungen wiederum durch Ammonsulfat quantitativ aus.

Zur Ausfällung des Tetanusgiftes aus hochgiftigen Kulturen eignet sich sehr gut das neutrale Bleiacetat, und zwar genügen ca. 5 g davon, um 100 ccm einer Kultur nach tüchtigem Schütteln das gesamte Gift zu entziehen. Nach Auswaschen des Niederschlages, wobei Spuren von Gift verloren gehen, wird aus demselben, vorteilhaft durch Schütteln mit schwefelsaurem Natron, das Tetanustoxin in Freiheit gesetzt. Schütteln des Bleiniederschlages mit ein wenig Ammoniak isoliert zwar auch das Tetanustoxin, schädigt aber dasselbe sehr in seiner Wirksamkeit.

Brieger & Cohn benützten zur Reinigung des durch Ammonsulfatsättigung ausgefällten Giftes die Fällung mit basischem Bleiacetat unter Zusatz minimaler Mengen von Ammoniak. Es gelang auf diese Weise die Eiweißstoffe zu entfernen, ohne die Giftigkeit herabzusetzen; indes kann man Mißerfolge manchmal deshalb nicht vermeiden, weil sowohl bei einem Ueberschusse als auch bei einem zu geringen Zusatze an Blei Eiweiß in Lösung gehalten wird. Die weitere Reinigung geschah durch 24—48-stündige Dialyse, an welche sich Eindampfen im Vakuum bei 20—22° C anschloß. Die Versuche, das dialysierte Gift durch absoluten Alkohol auszufällen, versagten häufig, da sich dann eine weißlich opaleszierende Lösung ergab, aus der weder durch Säure oder Kochsalz, noch durch Aether oder Aceton eine Wiederabscheidung erfolgte. Das gereinigte Gift, das sich in gelblichen, durchsichtigen Häutchen, die sich in Wasser lösten, abschied, gab keine Millonsche, keine Xanthoproteinreaktion, dagegen eine, wenn auch schwache, Biuretreaktion. Die Lösungen drehten schwach nach links. Mit Ausnahme des Ammoniumsulfats fällen dieses gut gereinigte Tetanusgift nicht die anderen Mittelsalze, wie Kochsalz, Natriumsulfat, Magnesiumsulfat, sowie die charakteristischen Eiweiß-

fällungsmittel, wie Essigsäure und Ferrocyankalium, Salpetersäure und Quecksilberchlorid. Auch das Calciumphosphat, welches ROUX & YERSIN bei der Darstellung des Diphtheriegiftes mit Erfolg benützten, sowie kohlensaure Magnesia, Aluminiumhydroxyd, wenn auch wiederholt damit geschüttelt wurde, reißen das gereinigte Tetanusgift aus seinen Lösungen nicht nieder. Das Gift enthält keinen Phosphor und bei entsprechender Reinigung von Ammoniumsulfat nur noch unwägbare Spuren von Schwefel. Die kräftigsten so gereinigten Gifte töteten in subkutanen Gaben von 0,000 000 05 g eine Maus von 15 g. Das feste Gift ging bei längerer Aufbewahrung selbst bei Abhaltung von Luft, Licht und Feuchtigkeit leicht zugrunde und wurde auch durch verdünnten Alkohol, nicht aber durch absoluten Alkohol, Chloroform, Aceton, wasserfreien Aether zerstört. Die wässerigen Lösungen des gereinigten Giftes, welche bei Erhitzen nicht koaguliert wurden, wurden schon durch sehr geringe Mengen von Säuren und Alkalien, selbst durch länger dauerndes Durchleiten von Kohlensäure stark geschädigt. Durchleiten von Sauerstoff hatte keinerlei schädliche Folgen, dagegen zerstörte Durchleiten von Schwefelwasserstoff rasch das Gift.

Eine bessere Reinigung der Toxine von den Eiweißkörpern als durch die Anwendung von Bleisalzen ist später BRIEGER & BOER mit Hilfe von Zink- und Quecksilbersalzen gelungen, eine Methode, die zunächst für die wohl vergebliche Darstellung eiweißfreier Antitoxine angewendet worden war.

Versetzt man filtrierte Diphtherie- oder Tetanusbouillon mit Quecksilberchlorid, Zinksulfat oder noch besser mit Zinkchlorid, so wird das Tetanustoxin und Diphtherietoxin quantitativ ausgefällt. Da diese Niederschläge im Wasser gänzlich unlöslich sind, so können sie sorgfältig ausgewaschen werden; nur durch Lösen dieser gereinigten Doppelverbindungen in kochsalzhaltigem oder schwach alkalischem Wasser kann man sich davon überzeugen, daß in den Niederschlägen die Toxine quantitativ vorhanden sind. Versucht man durch Einleiten von CO_2 in die durch Alkali gelösten Zinktoxine das Zink zu entfernen, so verbleibt das Toxin stets beim Zink; Schwefelwasserstoff ist nicht anwendbar, da derselbe die Toxine vernichtet. Eine Sprengung der Zinkverbindung läßt sich nur durch Natriumphosphat, Ammoniumphosphat und Ammoniumbikarbonat bewerkstelligen; erst dadurch wird das Tetanus- oder Diphtherietoxin in Freiheit gesetzt. Das Verfahren der Reindarstellung gestaltet sich folgendermaßen:

Die auf einem geeigneten Nährboden — BRIEGER & BOER benützten eiweißfreien, dialysierten Menschenurin — gezüchteten Diphtheriebacillen werden von der Nährflüssigkeit abfiltriert und mit dem doppelten Volumen 1-proz. Zinkchloridlösung gefällt; der gewaschene Niederschlag wird mit 3—6-proz. Ammoniumbikarbonatlösung geschüttelt, worauf soviel Ammoniumphosphat hinzugefügt wird, bis der ganze Niederschlag in Lösung geht und durch ausgefallenes Zinkphosphat eine Trübung bleibt. Diese wird durch gehärtete Filter abfiltriert und das Filtrat mit Ammoniumsulfat gesättigt; aus der Lösung dieses Niederschlags können die noch etwa mit dem Toxin niedergerissenen Peptone durch Schütteln mit Natriumsulfat eliminiert werden; dieselben gehen in das Filtrat des Natriumsulfatniederschlages über. Das so dargestellte Toxin ist sehr empfindlich gegen Säure, Alkohol, Aether, Aceton, Oxydationsmittel, dagegen widerstandsfähig gegen schwache Alkalien und Reduktionsmittel. Die Zinkverbin-

dungen werden nur durch Kohlensäure, nicht durch Mineralsäuren, nicht durch Neutralsalze, z. B. Ammoniumsulfat, nicht durch Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure gefällt und geben keine Biuret-, Xanthoprotein-, Millonsche, Adamkiewiczsche Reaktion; auch bei der Polarisation ergaben sie einen negativen Befund; nur beim Kochen mit Eisenchlorid entstand eine deutliche Rotfärbung, nach den Autoren ein Hinweis auf die Anwesenheit von Aminosäuren.

Bei der Darstellung des Tetanustoxins empfiehlt es sich nach Brieger & Boer das Gift zunächst mit Ammonsulfat zu fällen, das wiedergelöste Toxin durch schwache Sublimatlösung niederzuschlagen und diese Fällung erst durch Behandlung mit Ammoniumbikarbonat in der oben beim Diphtherietoxin geschilderten Weise weiter zu verarbeiten. Ein Liter Diphtherie- oder Tetanusbouillon gibt ca. 3,0 g getrockneter Zinkdoppelverbindung, die nur ca. 0,3 g organischer Substanz enthält, welche die Gesamtmenge der Toxine umfaßt.

Um von vornherein möglichst wenig Eiweißkörper aus der zu verarbeitenden Giftlösung entfernen zu müssen, wurde von Brieger nach dem Vorgange von Guinochet und Uschinsky auch die Benützung von eiweißfreien Bakterien-Nährböden versucht. Der vom letzteren Autor für diese Zwecke angegebene Nährböden, den auch Kühne mit einiger Modifikation für die Tuberkelbacillenkulturen zu gleichen Zwecken benützte, ist auf Nägelis Nährlösungen zurückzuführen und ist folgendermaßen zusammengesetzt:

Wasser	1000	Teile	Magnesiumsulfat	0,2—0,4	Teile
Glyzerin	30—40	„	Dikaliumphophat	2—2,5	„
Chlornatrium	5—7	„	Ammoniumlaktat	6—7—10	„
Chlorcalcium	0,1	„	Asparaginsaures Natrium	3—4	„

Während Tetanusbacillen auf diesem Nährboden nach Brieger & Boer nicht ohne weiteres gedeihen, konnten Cholerabakterien auch dann recht gut wachsen, wenn Magnesiumsulfat weggelassen wurde. Das Gift ist zwar viel schwächer, als das aus eiweißhaltigem Nährboden gewonnene Choleragift, erweist sich aber als absolut frei von Schwefel, zeigt keine Biuretreaktion und ist optisch inaktiv. Uschinsky, der sowohl Diphtherie, Cholera als auch Tetanus — diesen nach Zusatz von 1—2 Proz. Traubenzucker — und Schweinerotlauf in derartigen Lösungen kultivierte, gewann Gifte, welche durchaus schwächer waren als die in Peptonbouillon gebildeten und von ihm als Produkte der durch die Mikroorganismen ausgeführten Synthese angesehen wurden. Das so gewonnene Diphtherie- und Choleragift ist in 45—55-proz. Alkohol löslich; das Diphtheriegift wird erst durch Alkohol von 70—80^0 völlig ausgefällt, ebenso auch durch Sublimat, Bleiacetat. In Anbetracht dieser Fällbarkeit, sowie der Farbenreaktionen zählt Uschinsky diese Gifte zu den aus der Bakterienzelle stammenden Proteinkörpern, und zwar zu den Albumosen und Peptonen. Guinochets Verfahren beruht auf der Beobachtung von D'Espine und Marignac, daß Diphtheriebacillen in Urin gezüchtet werden können; der Urin nimmt giftige Eigenschaften an, doch wirkt auch hier das Gift schwächer, als eine zur Kultur verwendete Bouillon. Guinochet konnte in dem diphtherietoxinhaltigen Urin keine Eiweißkörper nachweisen. Nach den Versuchen von Zinno genügen jedoch äußerst geringe Eiweißmengen, so z. B. das durch den Zerfall der Bakterien-

leiber frei gewordene Eiweiß, um die Giftproduktion, welche nach ZINNO ohne Eiweiß in nennenswerter Menge nicht stattfindet, zu ermöglichen.

Eine Modifikation des Verfahrens nach BRIEGER & BOER hat HAYASHI in folgender Weise für das Tetanustoxin ausgearbeitet: Die filtrierte Kultur, gezüchtet in karbonatreicher Bouillon, wird mit der halben bis doppelten Menge 1-proz. Zinkchloridlösung versetzt; es bildet sich eine Doppelverbindung, wahrscheinlich ein Zinkkarbonoalbumosat, das ausfällt und das gesamte Gift enthält. Dieser Niederschlag wird in Wasser suspendiert, hierauf wird Ammonsulfat bis zur Sättigung eingetragen und auf diese Weise einerseits die Doppelverbindung zerlegt, andererseits das Gift ausgesalzen. Nach Dialyse wird die Lösung des Giftes mit dem gleichen Voluumen 0,5-proz. Sublimatlösung gefällt, der Niederschlag abfiltriert, gewaschen, mit 3-proz. Ammoniumbikarbonatlösung gelöst und mit Ammonsulfat abermals zerlegt. Das so freigemachte Gift gibt Eiweißreaktionen; es fehlt nach HAYASHI völlig der Beweis, daß das Gift nicht zu den Proteinstoffen gehöre. Magnesiumsulfatsättigung fällt das Gift nur teilweise, Alkoholfällung ruft keine Veränderung weder der toxischen, noch der physikalischen Eigenschaften hervor. Durch Halbsättigung mit Ammonsulfat ist das Gift wie die primären Albumosen fällbar, so daß HAYASHI das Gift zu den primären Albumosen zählt. Selbst in eiweißarmer und an primären Albumosen armer Bouillon erhält man eine ziemlich gute Tetanuskultur, in welcher die gesamte Giftmenge durch basisches Zinkkarbonat oder durch Halbsättigung mit Ammonsulfat fällbar ist.

Eine Vervollständigung des Chlorzinkverfahrens von BRIEGER & BOER stellt das Verfahren von E. FREUND dar. FREUND geht in der Weise vor, daß die toxinhaltigen Flüssigkeiten zunächst mit 2-proz. Chlorzinklösung so lange versetzt werden, solange ein Niederschlag entsteht; dadurch werden Globuline, Albumine und ein Teil der primären Albumosen ausgefällt. Nach Zersetzung des Niederschlages mit kohlensaurem Natron können die Globuline durch Aluminiumsulfat gefällt und nach Abtrennung durch einen Ueberschuß an Lauge wieder in Lösung gebracht werden. Im Filtrate vom Chlorzinkniederschlage kann ein weiterer Teil der Albumosen durch Neutralisierung mit Lauge gefällt werden; der letzte Rest der Albumosen wird durch Versetzen mit neutraler Eisenchloridlösung und Neutralisierung derselben unter Zuhilfenahme von kleinen Mengen Zinkkarbonat abgeschieden. Aus allen Niederschlägen läßt sich der Eiweißbestandteil durch geringe Mengen überschüssiger Lauge (0,1—0,2-proz. Natronlauge) entziehen. Die zur Gruppe der Peptone gehörigen Toxine lassen sich mittels Salzsäure-Jodwismut-Kaliumlösung, in der die freie Salzsäure durch Lauge abgestumpft ist, fällen und durch Silberoxyd dem Niederschlage entziehen.

Ueberblickt man die mit Hilfe der Metallsalze ausgeführten Reinigungsmethoden, welche den Zweck hatten, die Toxine eiweißfrei darzustellen, so kann man auf Grund der erzielten Resultate, so wichtig sich auch die eingeschlagenen Methoden in anderen Richtungen erweisen könnten, in keinem Falle die Nichteiweißnatur der Toxine als erwiesen erachten. Man kann sich speziell bei den mit Metallsalzen durchgeführten Reinigungsprozeduren des Eindruckes nicht entschlagen, daß die erhaltenen Gifte zum großen Teile veränderte Pro-

dukte sind, die mit den nativen Giften nicht identifiziert werden können. Das geht schon daraus hervor, daß zahlreiche der angeführten, übrigens recht launenhaften Methoden häufig nur schlecht wirksame Körper liefern; den gut wirksamen Giften bleiben aber zumeist die einen oder anderen Eiweißcharaktere hartnäckig anhaften. Aber auch in jenen spärlichen Fällen, wo diese völlig in den Hintergrund treten, muß die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß wir es mit Eiweißspaltungsprodukten zu tun haben können, welche eben die typischen Eiweißreaktionen bereits vermissen lassen.

4. Charakterisierung der Gifte durch Reaktionen physikalisch-chemischer Natur.

Führten die Bemühungen, die Chemie der toxischen Antigene zu erforschen, insbesondere ein „reines" Toxin darzustellen, bis heute zu keinem befriedigenden Resultate außer zu dem, daß es sich höchstwahrscheinlich um höhermolekulare, kolloidale Eiweißkörper oder Eiweißspaltungsprodukte handle, so hoffte man auf anderem Wege, vor allem mittels physikalisch-chemischer Methoden, Einzelheiten über den spezifischen Charakter der Toxinwirkung und damit auch Anhaltspunkte über den möglichen Bau dieser Gifte zu erlangen. Die Ergebnisse dieser vielfach äußerst wichtigen Forschungen können hier nur im allgemeinen gestreift werden; die genaueren Details müssen der Darstellung der speziellen Kapitel überlassen bleiben. Nur so viel sei hier bemerkt, daß sich bisher aus keiner auf diesem Wege bekannt gewordenen Tatsache irgendein Schluß auf die Wirksamkeit einer besonderen chemischen Gruppe des Toxinmoleküls oder auf eine dadurch bedingte gesetzmäßige Erscheinung ziehen läßt, noch aber auf das alleinige Hervortreten rein physikalischer Momente, sondern daß eben alle Qualitäten gemeinsam das Verhalten des Toxinmoleküls gegenüber den verschiedenen Agentien bestimmen. Es läßt sich daher vorläufig auch kein System in die Wirkung dieser so heterogenen Stoffe auf die Toxine bringen und es bleibt nur übrig, die auf diesem Wege gewonnenen Tatsachen, welche sich zumeist aus der kolloiden Beschaffenheit und dem äußerst variablen Absorptions-, Lösungs- und Fällungsvermögen dieser Gifte in Kombination mit anderen Stoffen erklären, zu verzeichnen. Die Stoffe, welche hier mit den eben besprochenen Giften in Beziehung gebracht worden sind, gehören vielfach ebenfalls der Gruppe der Kolloide an, wie z. B. die verschiedenen eiweißartigen oder fettähnlichen Kolloide oder kolloidalen Kohlenwasserstoffe; zum Teile sind es mannigfache organische Körper, wie höhere Alkohole, Farbstoffe, Pflanzenalkaloide, zum Teile anorganische Körper, welche zumeist in unlöslicher Form als Adsorptionsmaterial Verwendung fanden. Soweit die mit derartigen Stoffen erzielten Reaktionen zur Charakteristik der antigenen Gifte beitragen können, mögen sie hier Erwähnung finden.

α) Reaktionen der Toxine mit eiweißartigen Stoffen.

Eine der ältesten hierher gehörigen Reaktionen stammt von Tichomiroff, welcher unter A. Kossels Leitung die eiweißfällenden Eigenschaften der Nukleinsäuren zur Ausfällung einiger Toxine benützt hat. Sowohl genuine Eiweißkörper als auch Albumosen werden durch Nukleinsäure in saurer Lösung gefällt; unter den Albumosen ist es nach Untersuchungen von W. Löbisch insbesondere

die Deuteroalbumose A (E. P. Pick), welche sich mit Nukleinsäure verbindet, während die Deuteroalbumosen B und C und die Peptone eine derartige Eigenschaft, mit Nukleinsäure Fällungen zu geben, nicht besitzen. Es ist naheliegend, aus der Fällbarkeit verschiedener Toxine durch die Nukleinsäure auf deren Eiweißnatur zu schließen; wenn auch ein solcher Schluß nicht zwingend ist, so scheint mir manches dafür zu sprechen, daß es sich auch hier nicht um einfaches mechanisches Mitreißen der toxischen Substanzen handelt, sondern entweder um wirkliche chemische Verbindungen oder um Komplexbildungen, die nach bestimmten physikalisch-chemischen Gesetzen verlaufen; wenigstens scheint zugunsten einer derartigen Annahme der Umstand verwertbar, daß sich die verschiedenen Toxine trotz der in gleicher Weise entstehenden Nukleinsäure-Albumosenfällungen in bezug auf die Wirksamkeit der erhaltenen Niederschläge recht verschieden verhalten. Tichomiroff und Cushny halten die Fällbarkeit der Toxalbumine und des Ricins für ein „Mitgerissenwerden" durch den entstandenen Niederschlag, wenn auch Tichomiroff sich dessen bewußt ist, daß damit eine Erklärung für diese Art der Fällung nicht gegeben ist.

Die Darstellung dieser Nukleinsäurefällungen erfolgt in der Weise, daß die betreffenden Giftlösungen, filtrierte Bouillonkulturen oder wäßrige Lösungen fester Präparate, mit Essigsäure bis zur deutlich sauren Reaktion angesäuert und mit einer 1-proz. Nukleinsäurelösung gefällt werden. Tichomiroff gelang es, auf diese Weise giftige Verbindungen herzustellen aus Ricin, Tetanustoxin, Diphtherietoxin, dagegen nicht aus Kulturen von Cholera, Typhus, Staphylokokken und Streptokokken. Bei Ricin verwendete er das Mercksche Präparat, von dem 0,005 mg für weiße Mäuse die tödliche Dosis darstellten. 0,15 g dieses Ricins wurden in 300 ccm Wasser gelöst, mit Essigsäure angesäuert und 20 ccm der 1-proz. Nukleinsäurelösung zugesetzt. Der entstandene Niederschlag wurde auf einem gewogenen Filter mit Alkohol und Aether gewaschen, im Exsikkator getrocknet und gewogen. Derselbe wog 0,077 g und hatte in Wasser unter Sodazusatz gelöst, folgende Giftigkeit für weiße Mäuse: Eine Menge, welche 0,02 mg der Substanz entsprach, tötete bei subkutaner Applikation in zwei Tagen eine Maus von 18 g Körpergewicht; aber auch eine Menge von 0,01 bis 0,006 mg hatte die gleiche Wirkung und eine Menge von 0,005 mg des Niederschlags tötete erst nach 5 Tagen. Es büßte daher das Ricin nahezu nichts von seinen giftigen Eigenschaften ein. In ähnlicher Weise verhielten sich die aus keimfrei filtrierten Diphtherie- und Tetanusbouillonkulturen dargestellten Niederschläge; auch sie enthielten mehr oder minder intakt die ursprüngliche Giftwirkung der Bouillon, welche sich in den Nukleinverbindungen selbst monatelang ungeschwächt hielt. Die Niederschläge gaben stets sowohl die Biuret-, wie auch die Millonsche Reaktion.

Unabhängig von Tichomiroff haben gelegentlich ihrer Studien über die Beziehungen gerinnungshemmender Substanzen zu der Antitoxinwirkung E. Freund, Grosz & Jelinek sowohl mit Nukleinsäure, wie auch mit Nuklein, sowie mit Histon Fällungsversuche an Toxinen, vor allem an Diphtherietoxin, vorgenommen. Diese Versuche zeigten, daß der Zusatz des gleichen Volumens einer neutralen 2-proz. Nukleohistonlösung und ebenso der einer 2-proz. neu-

tralen Nukleinsäurelösung das Diphtherietoxin fällt; das Filtrat des Niederschlags erwies sich als unwirksam. Dagegen ist der durch das doppelte Volum einer 5-proz. Histonlösung erzeugte Niederschlag indifferent und das Filtrat wirkt toxisch. Während 2-proz. Nukleinsäure und Nuklein, mit Diphtherietoxin zu gleichen Teilen gemischt und durch 20 Stunden bei 37° stehen gelassen, die toxische Wirkung in keiner Weise abschwächen, vermag eine Digestion des Diphtherietoxins mit dem 5- bis 10-fachen Volumen einer 5-proz. und 10-proz. Histonlösung durch 20—24 Stunden bei 37° die Giftwirkung bedeutend abzuschwächen; ebenso wirkte die 10-proz. Lösung einer mit Alkohol gefällten sauren Nukleohistonlösung und nach Freund & Grosz auch die nach Kühne aus Wittepepton dargestellten in 7- bis 10-proz. Lösung angewandten Proto- und Deuteroalbumosen.

Nach I. G. Novy ist Nukleohiston, das nach Lilienfeld dargestellt worden ist, erst bei zweitägiger Berührung mit Tetanustoxin imstande, das letztere abzuschwächen oder zu zerstören; doch wird durch Verwendung einer derartigen Mischung keine Immunität erzeugt. Das Diphtherietoxin wird in der Mischung mit Nukleohiston in weniger als 24 Stunden zerstört; es ist also gegen die Einwirkung von Nukleohiston weniger widerstandsfähig als das Tetanustoxin. Histon, welches durch Spaltung mit 0,8-proz. Salzsäure und nachherige Alkoholfällung aus Nukleohiston dargestellt und in 10-proz. Lösung mit Diphtherietoxin gemischt wurde, zerstörte das Toxin innerhalb 5 Minuten. Im Tierkörper gewährt jedoch eine gesonderte Einspritzung von Histon und Gift weder gegen Tetanus, noch gegen Diphtherietoxin irgendwelchen Schutz. Gegen Schweinecholera und Anthrax ist es wirkungslos.

Endlich sei hier auf die Studien von H. & A. Kossel hingewiesen, welche in den aus der Thymus dargestellten Nukleinsäuren, die sie in 1-proz. Lösung zu gleichen Teilen mit verschiedenen Bakteriensuspensionen in Kochsalz mischten, kräftige bakterizide Stoffe nachwiesen; so wurden Cholerabakterien in $^1/_2$-proz. Nukleinlösung in 3—5 Minuten, Streptokokken in $2^1/_4$ Stunden, Typhusbakterien in 1 bis $1^1/_2$ Stunden, Staphylokokken in 6 Stunden abgetötet. Milzbrandsporen blieben noch nach 24 Stunden am Leben. Die Ursache der bakteriziden Wirkung liegt nach diesen Autoren hauptsächlich in der Neigung der Nukleinsäure, sich mit Eiweißkörpern zu verbinden; es nimmt daher auch die bakterizide Kraft der Säure ab, sobald dieselbe mit einer Bakteriensuspension im Blutserum gemischt wird, da hier die Nukleinsäure durch Ausfällung der Eiweißkörper des Serums teilweise gebunden wird. H. Kossel hat im Anschluß an diese Untersuchungen die von Miescher & A. Kossel näher studierten basischen Bestandteile der Nukleine, die sogenannten Protamine, in gleicher Richtung untersucht und benützte das nach A. Kossel dargestellte Sturinkarbonat, ein aus den Spermatozoenköpfen des Stöhrs isoliertes Protamin. Von diesem Präparat wirkte auf Choleravibrionen eine Lösung von 1:50000, auf Typhusbakterien von 1:10000, auf Staphylokokken von 1:1000 abtötend; auch hier war auf Milzbrandbakterien keine Wirkung festzustellen. Im Gegensatze zu der Nukleinwirkung entfaltet die Protaminlösung, wenn auch abgeschwächt, eine bakterizide Wirkung auch in Gegenwart von Eiweißkörpern, wie z. B. in Mischungen von Bakterien in frischem Rinderserum.

Die Eigenschaft verschiedener Toxine, mit Eiweißkörpern zu reagieren, hat LANDSTEINER mit seinen Schülern zu zahlreichen weiteren Studien benützt; es ergab sich dabei, daß die Gifte recht verschiedenartige Affinitäten zu den geprüften Körpern besitzen; nach LANDSTEINER ist es kaum zweifelhaft, daß diese Affinitäten und die Verbindungsfähigkeit der Toxine mit den Zellen in kausaler Beziehung stehen. Wenn auch die Toxine im engeren Sinne und die Cytotoxine auf Grund dieser Untersuchungen, insbesondere zu lipoidartigen Körpern, wie noch angeführt werden soll, eine besondere Verwandtschaft besitzen, so läßt sich auch für gewisse Eiweißkörper bei bestimmten Giften die Adsorptionsfähigkeit kaum verkennen. So hat das Tetanustoxin im Gegensatz zu pflanzlichen Agglutininen und normalen Serumagglutininen nach LANDSTEINER und BOTTERI keine erhebliche Affinität zu Kasein, koaguliertem Serumeiweiß, Legumin und Konglutin, während das Diphterietoxin nach LANDSTEINER & RAUBITSCHEK durch das Kasein sehr deutlich aufgenommen wird, dagegen weniger vom Nukleohiston, feuchtem Serumalbumin oder feuchtem Fibrin. Zu bemerken bleibt hier, daß MARIE & TIFFENEAU, wohl im Gegensatze zu fast allen anderen Forschern, den Proteinen des Gehirns ausschließlich die Fähigkeit zuschreiben, das Tetanustoxin zu binden, während die Hirnlipoide für die Toxinbildung unwesentlich sind; sie gründen diese Annahme hauptsächlich auf die Beobachtung, daß diese Eigenschaft des Gehirns nach Einwirkung von proteolytisch wirksamem Papayotin, sowie durch Erhitzen in beträchtlichem Grade verloren gehen, während das fettspaltende Steapsin keinen Einfluß ausübt; daß die giftbindenden Eigenschaften tatsächlich durch Erhitzen zerstört werden, wurde durch S. LOEWE bestätigt. Auch nach den neuesten Angaben von G. LAROCHE und A. GRIGAUT, Schülern MARIES, bindet das Gehirn hauptsächlich durch die albuminoiden Gehirnsubstanzen das Tetanustoxin; dieselben adsorbieren, binden und neutralisieren gleichzeitig das Gift. Das Diphtherietoxin dagegen wird hauptsächlich von den Lipoiden beeinflußt; diese letzteren scheinen, vielleicht als Lipoideiweißverbindungen, bei der Wirkung der Toxine auf die Zellen überhaupt eine große Rolle zu spielen, so daß die Möglichkeit gegeben ist, daß die Narkosetheorie von MEYER & OVERTON, wie es LANDSTEINER annimmt, auch für diese Art von Giftwirkungen zu Recht besteht.

β) Reaktionen der Toxine mit lipoidartigen Stoffen, Fetten, Seifen, höheren Alkoholen und Alkaloiden.

Seitdem WASSERMANN & T. TAKAKI im Jahre 1898 beobachtet hatten, daß wäßrige Tetanustoxinlösungen, mit Gehirnsubstanz verrieben, stark an Wirksamkeit einbüßen, wandte sich die Forschung diesem Phänomen zu, um so mehr, als von den Anhängern der EHRLICHschen Seitenkettentheorie und EHRLICH selbst gerade dieser WASSERMANNsche Bindungsversuch als eine Hauptstütze der Theorie angesehen wurde; wenn auch die späteren Untersuchungen, zuerst jene METSCHNIKOFFS und LANDSTEINERS, nachweisen konnten, daß zwischen dem Neutralisationsvorgang durch Gehirnbrei und Antitoxin keine Analogie bestehe und so der von den ersten Autoren erstrebte Zweck des Versuches nicht erreicht wurde, so wirkte dieser Bindungsversuch dennoch ungemein befruchtend in vielfacher Richtung und hat zu der Klärung der einschlägigen Fragen wesentlich

beigetragen. Der erste, welcher bei dem Bindungsversuche die Bedeutung der Lipoide erkannt hat, war Landsteiner, welcher gemeinsam mit v. Eisler & Botteri systematische Untersuchungen über die wirksamen Substanzen angestellt hat, nachdem Dönitz getrennt die weiße und graue Gehirnsubstanz auf ihr Bindungsvermögen geprüft und die graue als die stärker wirksame gefunden hatte, was später durch K. Takaki volle Bestätigung erfuhr. Von den durch Landsteiner & Botteri untersuchten Substanzen, Cholesterin, Cholesterylchlorid, Cholesterylacetat, Cholesterindibromid, Cetylalkohol, Stearinsäure, Tristearin, Lecithin (Agfa), Protagon hatten Cholesterin*) und Lecithin, allerdings nicht konstant, doch zumeist Verzögerung oder Aufhebung der Giftwirkung erzielt, ferner Stearinsäure und insbesondere die aus Menschen- und Pferdehirn dargestellten als Protagon bezeichneten Hirnlipoide. Das Bindungsvermögen des Protagons entspricht der Größenordnung nach dem der Hirnsubstanz; das Protagon vermag nicht allein das Tetanustoxin aus den Lösungen aufzunehmen, sondern auch mit dem Gifte Verbindungen zu bilden, die im Tierkörper sogar teilweise beständig sind und so bei entsprechenden gegenseitigen Mengenverhältnissen Schutzeffekte zu erzielen vermögen. Freilich erwiesen sich in anderen Fällen die Protagon-Tetanustoxinverbindungen, sowie die analogen Cholesterinverbindungen als im Tierkörper spaltbar, so daß man also durch Injektion eines stark mit Toxin beladenen Protagons Tiere töten kann. Auch Almagia, Vincent, Marie & Tiffeneau fanden Cholesterin, Lecithin und auch Protagon wirksam.

Eine weitere Isolierung der bei der „Bindungsreaktion" wirksamen Gehirnsubstanzen führten zwei Schüler Hofmeisters durch, K. Takaki und S. Loewe, von denen der letztere insbesondere den feinen Mechanismus der Reaktion in interessanter Weise aufklären konnte. Takaki konnte zeigen, daß das von Thierfelder rein dargestellte Cerebron und in diesem wieder der Cerebronsäureanteil ein sehr hohes Bindungsvermögen für Tetanustoxin besitzt, ähnlich wie auch der Cerebronsäuremethylester; auch das von Thudichum dargestellte Phrenosin und Kerasin wiesen ein ungefähr ebenso hohes Bindungsvermögen auf, so daß die weiße Gehirnsubstanz, aus welcher alle diese Körper hergestellt sind, mindestens drei verschiedene, hochwirksame, toxinbindende Substanzen besitzt. Da die cerebrosinärmere graue Substanz stärker wirksam ist, als die weiße, so vermutet Loewe, daß im Gehirn noch andere toxinbindende Substanzen vorhanden sind, als das „Protagon" und die Cerebroside; in der Tat gelang es ihm auch, eine noch nicht endgültig charakterisierte, von den Cerebrosiden verschiedene stickstofffreie Substanz aus dem cerebrosidarmen Petrolätherextrakte des Gesamtgehirns zu gewinnen, welche eine außerordentliche Wirksamkeit besitzt. Neben anderen, aus dem Gehirn dargestellten, mehr minder wirksamen Fraktionen gewann Loewe aus Gehirnextrakten, die cerebrosid- und kephalinfrei waren, durch Ausfrieren eine dem Myelin Thudichums sehr ähnliche, phosphorhaltige Substanz saueren Charakters, welche sowohl im freien Zu-

*) Walbum, welcher ebenfalls die Bindungsfähigkeit des Cholesterins in kolloidaler Form zu Tetanospasmin untersuchte, kam zu einem negativen Resultate, während Dibromcholesterin das Gift neutralisierte; Dibromcholesterylpropionat kam diese Fähigkeit nur in unerheblichem Grade zu.

stande, als auch als Natriumsalz eine sehr hohe giftneutralisierende Wirkung aufwies. Die nachfolgende Uebersichtstabelle möge eine Orientierung über die Wirksamkeit der von den Autoren untersuchten Gehirnlipoide geben, wobei naturgemäß die Zahl der durch 1 g des betreffenden Lipoids neutralisierten tödlichen Dosen nicht Anspruch auf absolute Genauigkeit macht, sondern den berechneten Vergleichswert wiedergibt; bemerkenswert ist, daß die Verteilung der wirksamen Substanzen im Gehirne insofern eine ungleiche ist, als die weiße Substanz die geringste, die graue Rindensubstanz die höhere und die graue Substanz der Basalganglien nach LOEWE die höchste Wirksamkeit aufweist; die drei Substanzen verhalten sich in bezug auf ihre Wirksamkeit wie 1:12:20.

Tabelle VI.

Lipoid 1 g	Neutralisierte tödliche Tetanustoxindosen	Autor
Gehirnsubstanz (feucht?)	4	WASSERMANN und T. TAKAKI
Weiße Gehirnsubstanz (Trockengewicht)	weniger als 7,9	S. LOEWE
Rindensubstanz (Trockengewicht)	60	„
Basalgangliensubstanz (Trockengewicht)	120	„
Gehirnpulver	40—80	K. TAKAKI
Protagon	(berechnet aus: 0,15 g neutralis. 40 letale Dosen) 266	LANDSTEINER und BOTTERI
Rohcerebrosidfraktion	über 2000	K. TAKAKI
Phrenosin	4000	„
Kerasin	über 4000	„
Cerebron	4000—6000	„
Cerebronsäure	12 000	„
Cerebronsäuremethylester	8 000	„
Phosphorhaltiges, myelinähnliches Präparat (freie Säure)	10 000	S. LOEWE
Dasselbe als Natriumsalz	16 000	„
N-freier, cerebrosidfreier Anteil der Petrolätherfraktion des Gehirns	104 000	„
Cholesterin purissim. (GRÜBLER)	weniger als 8000	„
Cholesterin aus Cholesterinstearat (PARNAS)	26 667	„

Neben den hier angeführten Gehirnlipoiden hat S. LOEWE eine Reihe weiterer fettartiger Substanzen untersucht und, wie es bereits LANDSTEINER für die Stearinsäure nachwies, vor allem Körper aus der Fettsäurereihe mit einem bedeutenden Bindungsvermögen für das Tetanusgift gefunden, so neben der Stearinsäure die Oelsäure*), Ricinolsäure und Erucasäure in ihren Alkaliverbindungen; dagegen sind die Alkalisalze der niederen Fettsäuren und jene der Benzoe- und Zimtsäure wenig oder gar nicht wirksam. Im allgemeinen nimmt sowohl bei den gesättigten, wie ungesättigten Fettsäuren die Wirksamkeit mit der Zahl der Kohlenstoffe zu, doch entscheidet hierbei nicht die Kohlenstoffzahl allein, da die Cholsäure

*) Für Emulsionen von ölsaurem Natron haben bereits früher RAUBITSCHEK und RUSS gefunden, daß es eine entgiftende Wirkung auf Diphtherie- und Tetanustoxin ausübt, also auf „Neurotoxine, die eine hohe Affinität zum Zentralnervensystem haben und auch in vitro durch Gehirnbrei und lipoide Substanzen neutralisiert werden können". Die entgiftende Seifenwirkung kann durch Zusatz von Normalserum, durch Albumosen und Gelatine in ähnlicher Weise gehemmt werden, wie die hämolysierende Eigenschaft derselben.

z. B. nur eine geringe Wirksamkeit besitzt. Auch manche Oele, wie Olivenöl, Leinöl, Ricinusöl haben eine gewisse, wenn auch geringe giftneutralisierende Wirkung, ähnlich wie auch Walrat; auch hier weisen die Oele mit ungesättigten Fettsäuren, wie Leinöl, oder mit Fettsäuren, welche eine Oxygruppe tragen, wie die Ricinolsäure im Ricinusöl, eine etwas erheblichere Wirksamkeit auf.

Von prinzipieller Bedeutung ist die Feststellung Loewes, daß für das Zustandekommen der Tetanusbindung durch Gehirnsubstanz in keinem Falle eine chemische Reaktion von hoher und spezifischer Affinität in Frage kommen kann, sondern daß vielmehr bei diesem Vorgange neben einer noch möglichen Adsorption hauptsächlich die Verteilungs- und Lösungsverhältnisse des Tetanustoxins nach Maßgabe des Henryschen Satzes die wichtigste Rolle spielen; dadurch würde dieses Phänomen, wie schon oben bemerkt, nur ein besonderes Beispiel für die Meyer-Overtonsche Theorie bilden.

Im Anschlusse an die Wirkungen lipoider Körper auf Tetanustoxin möge hier auch die Wirkung höherer Alkohole und Paraffine Erwähnung finden, welche Walbum in großen Versuchsreihen auf ihre antihämolytischen Eigenschaften und gleichzeitig auf ihr Giftbindungs- und Giftschutzvermögen prüfte. Während Diphtherietoxin, ebensowenig wie das Cobragift, von den aliphatischen, einwertigen primären Alkoholen der Formel $CnH_{2n}-OH$, sowie Coccerylalkohol oder den höheren Paraffinen nicht gebunden wird, sind diese Stoffe, meist in kolloidaler Lösung verwendet, imstande, das Tetanospasmin in so hohem Grade zu binden, daß einer Ehrlichschen Antitoxineinheit etwa entsprechen:

von Cetylalkohol ca. 4,8 g,
von Myricylalkohol ca. 1,7 g,
von Coccerylalkohol ca. 0,9 g,
von Paraffin solid (Schmelzpunkt ca. 52°) ca. 5,0 g,
von Paraffin $C_{34}H_{70}$ (Tetratriakontan) ca. 0,9 g.

Walbum konnte auch weiter aufklären, daß die von Staudenski beobachtete Eigenschaft der pulverisierten Coccionellae, das Tetanusgift zu binden, größtenteils von der den Coccionellae eigentümlichen Wachsart, dem Coccerin, stamme; auch der in diesem vorkommende Coccerylalkohol ist von ausgesprochener Wirkung. Bei den unternommenen Heilungsversuchen tetanusvergifteter Kaninchen mittels Cetylalkohol, Myricylalkohol, Coccerylalkohol und Paraffin $C_{34}H_{70}$, in denen das Gift subkutan, die Kolloide dagegen entweder in kolloidalen Suspensionen intravenös oder in Oel gelöst intramuskulär injiziert wurden, konnte Walbum in der Mehrzahl der Fälle eine Wirkung nachweisen, welche indessen nur als eine Verzögerung des Vergiftungsprozesses zum Vorschein kam, niemals aber zu einer völligen Genesung führte.

War aus dem bisher Angeführten vielfach zu entnehmen, daß sich das Diphtherietoxin in seinen Reaktionen mit den genannten Lipoiden mannigfach von dem Tetanustoxin unterscheidet, so ist es von besonderem Interesse, daß nach den Untersuchungen von de Waele, Laroche & Grigaut, sowie von Dold & Ungermann den Lipoiden für das Diphtherietoxin, wie auch für das Ricin unter bestimmten Bedingungen keine abschwächende, sondern eine ausgesprochene giftverstränkende Wirkung zukommt; auch hier scheinen

nach der übereinstimmenden Annahme der Autoren die Lipoide oder lipoidhaltigen Sera, wie z. B. frisches, komplementhaltiges Meerschweinchenserum, nur in der Weise aktivierend zu wirken, daß sie die Lösungsverhältnisse der betreffenden Toxine derart ändern, daß dieselben nun rascher und leichter in die lipoidhaltige Zellmembran eindringen und die Vergiftung rascher herbeiführen, also ebenfalls im Sinne der Theorie von Meyer-Overton ihre Wirkung ausüben; die Spezifizität der Giftwirkung ist dabei völlig erhalten, nur die Inkubationszeit erscheint bedeutend verkürzt. de Waele, sowie Dold & Ungermann verwendeten zur Aktivierung der bezüglichen Gifte (Diphtherietoxin und Ricin: de Waele; Diphtherietoxin, Tetanustoxin, Cobragift und Ricin: Dold & Ungermann) hauptsächlich aktives Meerschweinchenkomplement und Lecithinemulsionen, welche de Waele sowohl bei Diphtheriegift als auch bei Ricin, die beiden letzteren Autoren bei Ricin sehr gut wirksam fanden. Laroche & Grigaut arbeiteten bei ihren Versuchen hauptsächlich mit Lipoiden des Gehirns und untersuchten neben Cholesterin die Gruppe der Cerebroside (Kerasin, Phrenosin und Cerebrin), der Phosphatide (Cephalin und Lecithin), sowie Protagon auf ihr Adsorptions- und Aktivierungsvermögen dem Diphtherietoxin gegenüber. Von diesen Körpern hatten Cholesterin und die Cerebroside gar keine Wirkung, die Phosphatide dagegen eine ausgezeichnete sowohl adsorbierende, als auch aktivierende Fähigkeit, so daß auf diese Körper vorwiegend die Wirkung der Gehirnsubstanz zurückgeführt werden muß. Dem Protagon kam entsprechend seiner Zusammensetzung aus Cerebrosiden und Phosphatiden nur eine schwächere Wirkung zu. Alle Autoren geben übereinstimmend an, daß ein Ueberschuß der zugesetzten Lipoide die Aktivierung des Giftes hemmt und die Toxinwirkung schwächt, ein Verhalten, das meines Erachtens ebenfalls auf die hauptsächlich physikalische Grundlage dieses Phänomens, entsprechend dem Verteilungsgesetze, hinweist*).

Durch Aenderungen der Lösungsverhältnisse und Veränderung bestimmter physikalischer Konstanten scheint auch die Einwirkung gewisser giftiger Alkaloide auf Tetanustoxin oder Diphtherietoxin bedingt zu sein, wie sie R. Goldschmidt & E. Přibram beobachtet haben; nach ihnen sind Kokain, Atropin, Strychnin, Physostigmin, Pilocarpin und Chinin imstande, Lecithinsuspensionen auszuflocken, rote Blutkörperchen zu lösen, Komplement und Toxin zu zerstören oder abzuschwächen; Morphin, welches in den anwendbaren Konzentrationen nicht imstande ist, rote Blutkörperchen zu lösen, flockt Lecithin aus und zerstört, wie die anderen giftigen Alkaloide, Toxin und Komplement. Alle die beobachteten Erscheinungen stehen nach den Autoren im Zusammenhange mit der Giftwirkung der Alkaloide — die ungiftigen Alkaloide, wie z. B. die mindergiftigen oder ungiftigen Glieder der Tropa-Reihe sind unwirksam — und werden vorwiegend auf Veränderungen der Oberflächenspannung im Sinne Traubes zurückgeführt.

---

*) Morgenroth beobachtete, daß kürzere und längere (1- bis 24-stündige) Einwirkung von Pyocyanase auf Diphtherietoxin mit einer Verstärkung der Giftwirkung einhergeht; es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch diese merkwürdige Erscheinung auf die durch den Pyocyanasezusatz geänderten Löslichkeitsbedingungen des Toxins im Organismus zurückzuführen ist.

γ) Verhalten der Gifte zu verschiedenen anorganischen und organischen Adsorbentien.

Eine Reihe von Versuchen, die wirksamen Gifte von ihren unwirksamen Beimengungen zu trennen, wurden derart durchgeführt, daß entweder Niederschläge oder Suspensionen in den gifthaltigen Lösungen erzeugt worden sind, welche dann, gemäß den älteren Anschauungen, das giftige Prinzip mechanisch mitreißen sollten. Man weiß jetzt, insbesondere auf Grund der kolloidchemischen Studien, die sich ja auch in gleicher Weise für die Isolierungs- und Reinigungsversuche von Fermentlösungen als sehr fruchtbar erwiesen, daß es sich hier durchaus um gesetzmäßige Reaktionen handelt, welche durch die Eigenschaften beider Körper, wie z. B. die Löslichkeitsverhältnisse, gegenseitige Verteilung, elektrische Ladung, Reaktion und Konzentration u. a., und ihres Milieus bedingt sind. Die allmähliche Erkenntnis dieser Faktoren läßt es nicht unmöglich erscheinen, daß diese älteren Isolierungsversuche, mit moderner Technik durchgeführt, eine neue Förderung unserer Kenntnisse über die Toxine und ihre Wirkungsbedingungen bedingen werden. E. Zunz hat die bei der Adsorption der Toxine durch Tierkohle, Tonerde, Kaolin, Baryumsulfat und Talk ablaufenden physikalischen Veränderungen des Milieus, wie Aenderungen der Dichte, der Refraktion, der Oberflächenspannung sorgfältig studiert und gefunden, daß nur die Oberflächenspannung des Lösungsmittels bei der Adsorption eines Toxins oder Fermentes zunimmt, während die Veränderungen der Dichte, der Refraktionszahl oder des Gefrierpunktes keinen charakteristischen Zusammenhang mit der Toxin- oder Fermentadsorption aufweisen. So wichtig jedoch auch die Veränderungen der Oberflächenspannung für die Toxinadsorption sind — man kann nach Zunz durch die Tiefe des Sinkens der Oberflächenspannung bis zu einem gewissen Punkt den Grad der Adsorption abschätzen —, scheinen sie dennoch nicht die einzige Ursache derselben darzustellen. Nach Zunz wird Diphtherietoxin nur durch Tierkohle adsorbiert, nicht aber durch Tonerde, Kaolin, Baryumsulfat und Talk, das Tetanustoxin wird dagegen nach den Erfahrungen von S. Loewe durch Filtration durch Talk nahezu entgiftet; über die Adsorptionsverhältnisse des Tetanustoxins bei Filtration durch Ton, Kaolin und kolloidales Material hat Rehus spezielle Untersuchungen angestellt.

Isolierungsversuche mittels der Adsorption haben nach Art der alten Brückeschen Darstellungsversuche des reinen Pepsinfermentes zuerst Roux und Yersin bei dem Diphtherietoxin und Vaillard und Vincent bei dem Tetanustoxin angestellt. Roux und Yersin verfuhren derart, daß sie zunächst Calciumphosphat als Absorptionsmittel verwendeten, indem sie zu einem Diphtheriekulturfiltrat tropfenweise und unter Umrühren eine Calciumchloridlösung zusetzten; es entsteht ein Niederschlag, der sich am Gefäßboden sammelt; falls man nicht genügend Chlorcalcium zugesetzt hat, kann man durch einen zweiten und eventuell einen dritten Chlorcalciumzusatz zu der klar abgesetzten Lösung einen zweiten und dritten Niederschlag erzeugen; diese fraktionierte Fällung ist deshalb einer einmaligen vollständigen Fällung vorzuziehen, weil der erste Niederschlag neben dem Diphtherietoxin noch andere Bestandteile der Bouillon umfaßt. Nach jeder Fällung nimmt der Giftgehalt der überstehenden Lösung ab, während die erhaltenen Niederschläge Toxingehalt an-

nehmen. Man kann dieselben auf einem Filter sammeln und mit destilliertem Wasser auswaschen; im allgemeinen besitzt der zweite Niederschlag den bedeutendsten Giftwert. Die Giftigkeit wird derart geprüft, daß der erhaltene Niederschlag unter die Haut, eventuell in Hauttaschen den Versuchstieren beigebracht wird; ein derartiges Giftpräparat läßt das Gift jedoch bedeutend langsamer zur Resorption gelangen, als etwa die native Giftbouillon, da das Calciumphosphat das Toxin ziemlich energisch festhält. Das im Vakuum getrocknete Pulver wirkt schwächer als der feuchte Niederschlag, löst sich schwerer in sauren Flüssigkeiten und wird auch schlechter resorbiert; doch bewahrt es unverändert seine toxischen Eigenschaften länger als das Kulturfiltrat; der feuchte Niederschlag kann bei 70° und auf dem Wasserbade bei 100° ohne Schädigung erhitzt werden. In Alkohol ist der Niederschlag unlöslich, am Platinblech verbrannt liefert er einen Horngeruch, im zugeschmolzenen Gefäß erhitzt entwickelt er Ammoniak.

Ein zweites von Roux und Yersin mit Erfolg benütztes Mittel, das jedoch schlechtere Ausbeute an Toxin lieferte, war der aus gelatinösem Aluminiumhydroxyd bestehende Niederschlag, der durch Zusatz von Aluminiumchlorid zur Diphtheriebouillon erzeugt worden war; dagegen reißt Tierkohle nach denselben Autoren nichts vom Toxin an sich, während Brieger beim Tetanustoxin wohl ein positives Resultat erhielt; doch konnte er das Toxin von der Kohle nicht mehr trennen; Schütteln der Tetanuskultur mit Meerschaum lieferte dem letzteren Autor ein negatives Ergebnis.

Vaillard und Vincent haben in gleicher Weise wie Roux & Yersin das Tetanustoxin aus den Kulturflüssigkeiten mit Calciumchlorid oder mit Aluminiumphosphat auszufällen versucht. Ein Teil des Giftes wird auf diese Weise niedergeschlagen; auch hier bleibt der im Vakuum getrocknete Niederschlag lange Zeit wirksam; $^1/_2$ mg des Phosphatniederschlages, welcher ein Meerschweinchen tötet, enthält nach diesen Autoren nicht mehr als $^{15}/_{100}$ mg organischer Substanz.

Bei allen diesen Methoden können jedoch niemals größere, geschweige denn quantitative Ausbeuten erzielt werden; es handelt sich nahezu immer um relativ geringe Giftmengen, welche auf diese Weise aus der Bouillon absorbiert werden. Brieger hat derartige „mechanische" Ausfällungen des Tetanustoxins ebenfalls erzielt durch sukzessive Behandlung der keimfreien Kulturfiltrate mit Chlorcalcium und phosphorsaurem Natron, wobei jedoch zu bemerken bleibt, daß das nach den früher beschriebenen Methoden „gereinigte" Tetanusgift auf diese Weise nicht niedergerissen wird; ähnliche Fällungen hat Brieger erhalten durch Eingießen einer alkoholischen Stearinsäurelösung, ferner durch Seifenlösungen mit nachfolgender Zersetzung durch Chlorcalcium oder Alaun; anhaltendes Schütteln mit Wasser setzt aus diesen Niederschlägen im feuchten oder getrockneten Zustande das Tetanusgift wieder in Freiheit. Das aus diesen Prozeduren hervorgegangene Tetanusgift läßt größtenteils die Biuretreaktion vermissen und wird auch durch Ammoniumsulfat nicht mehr niedergeschlagen. Benzidinfarbstoffe, so z. B. das von Brieger verwendete Brillant-Purpurin B, welches in Peptonlösungen bei Zusatz einiger Tropfen Essigsäure prachtvoll gefärbte voluminöse Niederschläge erzeugt, vermochte das gereinigte Tetanustoxin nicht zu fällen.

Bereits v. Behring hatte die abschwächende Wirkung von Palladiumasbest auf Toxine beobachtet und Biltz, Much und Siebert haben die Wirkung weiterer, hauptsächlich anorganischer Adsorbentien auf Diphtherie- und Tetanustoxin geprüft, wenn auch ursprünglich mit der Fragestellung, ob nicht die anorganischen Adsorbentien die supponierte adsorbierende Wirkung der Antikörper bis zu einem gewissen Grade ersetzen können. Von derartigen anorganischen Adsorptionsmitteln wurden auf die beiden Toxine — das Diphtherie- und Tetanustoxin — die Hydrogele des Eisenhydroxyds und des Zirconhydroxyds in der Weise einwirken gelassen, daß die betreffenden Toxine mit dem Tydrogel in 25 ccm fassenden Fläschchen mit sterilem Korkverschluß vier Stunden geschüttelt wurden. Das Gemenge von Gift und Hydrogel wurde durch Zentrifugieren und Filtrieren getrennt, und der Giftwert des Filtrates bestimmt. Es ergab sich, daß die beiden Hydrogele ungefähr gleich stark entgiftend auf Tetanustoxin wirkten.

Lingelsheim, der insbesondere die absorbierende Wirkung verschiedener Pflanzenschleime auf Antigene prüfte, fand den Schleim des Karragenmooses, das sogenannte Karragen, als Adsorbens äußerst wirksam. Derselbe wird von zwei Algenarten geliefert und enthält ca. 80 Proz. Schleim (Pararabin) und etwa 9,5 Proz. Proteinsubstanzen; zu Versuchszwecken verwendete Lingelsheim ein bei Zimmertemperatur zähflüssiges, gut filtriertes Dekokt, das 1—1,3 Proz. Trockensubstanz enthielt. Von diesem Schleim wirken bereits einige Tropfen eiweißfällend, insbesondere nach Ansäuerung, und es gelingt auf diese Weise noch eine 500-fache Verdünnung von Serum oder Hühnereiweiß nachzuweisen; statt Säurezusatz können auch lösliche Kalksalze angewendet werden. Der Niederschlag mit Karragen ist unlöslich in destilliertem Wasser und Säuren, löslich dagegen — in frischem Zustande — in schwachen Alkalien und Kochsalzlösung. Albumosen werden ebenfalls gefällt, und zwar in salzfreier Lösung schon bei neutraler oder ganz schwach alkalischer Reaktion. Wie die Albumosen werden auch die Toxine, sowohl das Diphtherie-, wie auch das Tetanustoxin quantitativ ausgefällt. Will man dabei den bei salzhaltigen Lösungen hierzu nötigen starken Säurezusatz vermeiden, so müssen vorher die Salze durch Dialyse entfernt werden. Die Niederschläge sind, wie die im Serum erzeugten, in Kochsalzlösungen und Alkalien löslich. Dabei zeigten sie beim Diphtheriegift jene Giftigkeit, welche der kompletten Giftausfällung entsprach.

Ein dem v. Lingelsheimschen im Prinzip nicht unähnliches Verfahren, das sich wohl auch zur Bearbeitung von Toxinen und Antigenen überhaupt brauchbar erweisen könnte, haben L. Michaelis und P. Rona ausgearbeitet; dasselbe beruht auf der von Bechhold, Neisser und Friedemann studierten Fällbarkeit verschiedener Kolloide durch Mastixemulsionen und die Ausflockung der letzteren durch Zusatz geringer Mengen von an und für sich unwirksamen Salzmengen (Metallionen).

c) Tuberkulin und spezifisch-toxische Antigene der Tuberkelbacillenleiber.

Die verschiedenen toxischen Substanzen, welche dem Tuberkelbacillus entstammen, werden wohl von den meisten Forschern den

Endotoxinen und nicht den echten Toxinen zugezählt. Indessen scheint manches dafür zu sprechen, daß auch der Tuberkelbacillus in den Kulturen nicht allein durch autolytischen Zerfall des Bakterienleibes, sondern auch durch echte Sekretion während des Lebens zur Entstehung von giftigen Substanzen Veranlassung gibt, und gerade das für den Tuberkelbacillus vor allem charakteristische Produkt, das Tuberkulin*), scheint in diesem Sinne als echtes Stoffwechselprodukt eher den eigentlichen Toxinen als den Endotoxinen anzugehören. Dafür spricht vor allem die Tatsache, daß das aus den flüssigen Tuberkelbacillenkulturen gewonnene Tuberkulin trotz der bis in die jüngste Zeit fortgesetzten Bemühungen, aus den Tuberkelbacillenleibern auf künstlichem Wege spezifische antigene Substanzen herzustellen, das einzige bisher erhaltene Produkt von scharfen spezifischen und antigenen Eigenschaften darstellt; alle anderen aus den Tuberkelbacillenleibern isolierten giftigen Substanzen, so weit es sich nicht um intakte oder zertrümmerte Bakterien selbst handelt, können einer näheren Prüfung ihrer antigenen oder spezifisch toxischen Eigenschaften nicht standhalten; insbesondere muß hervorgehoben werden, daß die neuestens für den Nachweis antigener Fähigkeiten benützte Komplementbindungsreaktion, sofern dieser nicht durch weitere antigene Eigenschaften des betreffenden Substrates gestützt ist, durchaus nicht den Schluß rechtfertigt, daß die die Komplementbindung veranlassenden Agentien auch tatsächlich echte Antigene und zugehörige Antikörper sein müßten; zweifellos sind zahlreiche Möglichkeiten gegeben, daß durch Vorbehandlung eines Tieres mit einer bestimmten Substanz ohne Antigencharakter, z. B. mit einem Lipoid, Reaktionsprodukte in der Blutbahn entstehen, die wohl die Komplementbindungsreaktion, welche ja an sich unspezifisch und nur unter gewissen quantitativen Bedingungen ihren spezifischen Charakter gewinnt, geben, aber deshalb bei weitem nicht als Antigene aufzufassen sind. Es sei hier nur an die als Lues-Antigene bei der Wassermannschen Lues-Reaktion bezeichneten mannigfachen Körper erinnert, die qualitativ in gleicher Weise mit dem Serum Luetischer unter Komplementbindung reagieren, ohne im entferntesten Lues-

*) Ruppel & Rickmann sind der Ansicht, daß das Tuberkulin für den normalen Organismus überhaupt nicht als Antigen im Sinne der modernen Immunitätsforschung zu betrachten und ebenso auch nicht als echtes Bakterientoxin anzusprechen ist, da es seine Giftwirkung und die Bildung von Antitoxin auch im gesunden Organismus entfalten müßte. Das Tuberkulin ist vielmehr nach diesen Autoren nur ein Endotoxin, da es einen integrierenden Bestandteil des Tuberkelbacillenleibes darstelle und auch sein Vorkommen in den Kulturfiltraten lediglich auf den Zerfall abgestorbener Tuberkelbacillen zurückgeführt werden müsse. Insbesondere stelle sich das Tuberkulin durch seine Fähigkeit, spezifische Ambozeptoren zu erzeugen, welche sich durch die Methode der Komplementfixation nachweisen lassen, „in scharfen Gegensatz zu den echten Bakterientoxinen, deren Antitoxine als Rezeptoren erster Ordnung im Sinne Ehrlichs keine komplementophile Gruppe enthalten, während die Verbindung von Tuberkulin und Antituberkulin komplementbindend ist, wodurch das Antituberkulin als spezifischer Ambozeptor charakterisiert wird“. Diese Deduktionen von Ruppel & Rickmann scheinen mir nach keiner Richtung durch Tatsachen gestützt zu sein; hier mag jedoch nur darauf verwiesen werden, daß der Nachweis komplementbindender Substanzen durchaus nichts für die Existenz und Natur eines spezifischen Antigens zu beweisen vermag; komplementbindende Substanzen sind übrigens auch bei gesunden Tieren nach Vorbehandlung mit verschiedenen Tuberkelbacillenderivaten, ja sogar mit Lecithin, wie dies die Arbeit von Borissjak, Sieber & Metalnikow zeigt, erhalten worden.

Antigene zu sein. Es muß daher bei allen Produkten, deren Antigennatur nur auf Grund der Komplementbindungsreaktion erschlossen wurde, diese Annahme vorläufig als unbewiesen gelten; dies trifft vor allem zu für eine Reihe von fettartigen, giftig wirkenden Substanzen, welche in jüngster Zeit aus den Tuberkelbacillenleibern durch Extraktion mit Fettlösungsmitteln gewonnen worden waren und von verschiedenen Autoren hauptsächlich auf Grund der Komplementbindungsreaktion als spezifische, eiweißfreie Tuberkuloseantigene angesehen werden.

1. Chemie des Tuberkulins.

Der erste, der bereits Aufschluß über die chemische Natur des Kochschen Tuberkulins zu erlangen suchte, war R. Koch selbst, welcher das sogenannte „alte“ oder „Rohtuberkulin“, ein aus Tuberkelbacillenkulturen auf 4-proz. Glyzerinbouillon, die nach 6—8 Wochen langem Wachstum auf den 10. Teil ihres Volumens bei 90° eingedampft und durch Porzellanfilter gejagt worden war, hergestelltes Präparat weiteren Reinigungs- und Konzentrierungsversuchen unterzog. Dieselben bestanden zunächst darin, daß die konzentrierte, bräunlich gefärbte Flüssigkeit mit dem 1½-fachen Volumen absoluten Alkohols gefällt und der nach 24-stündigem Stehen erhaltene Niederschlag wiederholt mit 60-proz. Alkohol gewaschen und hierauf bei 100° im Vakuumexsikkator getrocknet wurde. Dieses „gereinigte Tuberkulin“, welches ein weißes Pulver darstellte, erwies sich viel toxischer als das Ausgangsmaterial, gab in wäßriger Lösung alle Eiweißreaktionen, wie die Biuret-, Adamkiewicz-, Millon-, Xanthoproteinreaktion, ferner Fällungen mit Phosphorwolframsäure, Gerbsäure, Ammonsulfat und Eisenacetat und entsprach in seinem chemischen Verhalten jenem der Albumosen und Peptone. Von den bekannten Toxalbuminen unterschied sich das Tuberkulin indessen sehr wesentlich durch seine Beständigkeit gegenüber langdauernder Anwendung selbst hoher Temperaturen; so konnten glyzerinhaltige Lösungen ohne Beeinträchtigung ihrer Wirksamkeit im Autoklaven stundenlang auf 120°, ja sogar 130—160° erhitzt werden; freilich büßten wäßrige Lösungen ohne Glyzerinzusatz bald ihre Wirksamkeit ein.

Kühne, welcher unmittelbar nach Koch die Kulturflüssigkeiten der Tuberkelbacillen einem genauen Studium unterzog, fand durch fraktionierte Fällung des Rohtuberkulins in demselben: 1) ein Albuminat, 2) eine eigentümliche, mit Essigsäure fällbare Albumose (Akroalbumose), 3) eine mit Ammonsulfat fällbare Deuteroalbumose und 4) Spuren von Pepton; die ersten drei Stoffe wirkten wie das Tuberkulin temperaturerhöhend bei tuberkulösen Meerschweinchen.

Während Koch der Reinigung des Rohtuberkulins ursprünglich keine große praktische Bedeutung beimaß, versuchte Klebs mit Hilfe weiterer Isolierung des wirksamen Körpers Produkte herzustellen, welche die schädlichen Nebenwirkungen, zu denen er die Temperatursteigerung, die lokale Reizung der Applikationsstelle und die Störungen von seiten des Herzens und Nervensystems zählte, nicht besitzen sollten. Zu diesem Zwecke stellte Klebs zunächst durch Ausfällen des Rohtuberkulins mit dem 5—10-fachen Volumen absoluten Alkohols und Waschen des erhaltenen Niederschlags mit Aether, Chloroform und Benzol das seiner Meinung nach von Alkaloiden freie und gut wirk-

same Tuberculinum depuratum her; dieses wurde der weiteren Reinigung durch Fällung mit Alkaloidreagentien unterzogen, wobei insbesondere das Natriumwismutjodid in essigsaurer Lösung verwendet worden war; mit diesem Reagens wurden die toxisch wirkenden Albumosen ausgefällt; das Filtrat des Albumosenniederschlages, zur Entfernung des Jods mit Lauge behandelt und zur Entfernung des Wismuts auf dem Wasserbade erwärmt, wurde nach nochmaliger Filtration mit absolutem Alkohol gefällt; dieser so erhaltene Niederschlag stellte das Tuberkulozidin von Klebs dar, welches, auf die gleiche Konzentration mit dem Rohtuberkulin gebracht, dessen sämtliche tuberkulozide Substanz enthalten sollte. Da jedoch auch der mit der Natriumwismutjodidlösung erhaltene Niederschlag neben seinen toxischen Wirkungen auch stark tuberkulozide Eigenschaften aufwies, stellte Klebs aus diesem durch Auflösen desselben nach Entfernung des Jod und Wismut in der oben beschriebenen Weise eine wegen ihrer toxischen Wirksamkeit als Erethin bezeichnete Substanz dar. Auf Grund der Isolierungsversuche von Klebs wäre es wohl möglich, daß die eigentlich tuberkulozide Substanz keine Albumose und auch kein Pepton darstellte, sondern den weiteren Eiweißspaltungsprodukten, die nicht mehr durch Alkaloidreagentien fällbar sind, angehören würde. Daß jedoch zweifellos auch hochwirksame, albumosenartige Körper in dem Rohtuberkulin vorhanden sind, geht unter anderem auch aus den Untersuchungen M. Hahns hervor, der den wirksamen Stoff des Kochschen Tuberkulins derart zu isolieren versuchte, daß er die wäßrigen Lösungen der Kochschen Lymphe, wie auch des Tuberculinum depuratum von Klebs nach vorhergehender Neutralisation mit Ammoniumsulfat fällte, wobei der wirksame Körper in Form eines flockigen, weißgelben Niederschlages, der typische Albumosenreaktionen gab, sich abschied; diese Albumosen sieht Hahn als Träger der spezifischen Wirksamkeit an. Endlich sei hier noch des Versuches gedacht, durch Oxydation mit H_2O_2 aus dem Rohtuberkulin reinere Produkte zu gewinnen, wie dies Hirschfelder bei seinem Oxytuberkulin durchführte.

Während alle diese Versuche das Kochsche, durch Eindampfen bei hohen Temperaturen gewonnene Rohtuberkulin zum Ausgangspunkte nahmen, fehlte es nicht an Versuchen, durch schonendere Methoden aus der Kulturflüssigkeit das wirksame Prinzip zu gewinnen. Nach Maragliano enthält das bei 110° eingeengte Kochsche Tuberkulin hauptsächlich die widerstandsfähigen Bakterienproteine, während die labileren Toxalbumine zerstört würden; die Bakterienproteine sollten die Temperaturerhöhung bedingen, die Toxalbumine dagegen Temperaturabfall und Schweißausbruch veranlassen. Bei der Darstellung dieser Toxalbumine ging daher Maragliano so vor, daß er die Tuberkulosebouillonkulturen durch Chamberlandkerzen filtrierte und im Vakuum bei 30° einengte. Die auf diese Weise gewonnene Flüssigkeit enthielt dann sowohl Bakterienproteine, als auch Toxalbumine und lieferte, ein Teil mit drei Teilen auf 100° erhitzten Kulturfiltrats gemischt, ein vortreffliches Antigen für Hunde, Esel und Pferde, welche nach 6 Monate währender Vorbehandlung sowohl ein spezifisch antitoxisches, wie auch ein bakterizides Serum lieferten. Auch das „Tuberkulol" Landmanns stellt ein Gemisch von Hitzeextrakten des Tuberkelbacillus mit der bei 37° eingeengten und filtrierten Nährflüssigkeit dar. Die Versuche Maraglianos wurden

im wesentlichen gestützt durch die Untersuchungen von Fränkel & Bronstein, welche ebenfalls den Toxalbuminen eine spezifische Wirkung zuschrieben, ähnlich wie auch Besançon & Gouget. Insbesondere aber war es Klebs, welcher annahm, daß durch Eindampfen der Kulturen nach Kochs Angaben, von denen er selbst früher bei seinen Isolierungsversuchen ausgegangen war, ein großer Teil der Heilsubstanz zerstört würde und der Wege suchte, auf denen die Extraktion der Bakterien, welche toxische, für die Heilwirkung nach den Anschauungen von Klebs schädliche Substanzen lieferte, umgangen werden könnte. Er ging daher bei der Darstellung seines Antiphthisins (abgekürzt AP) so vor, daß die von den Bacillen getrennte Kulturflüssigkeit durch Zusatz von in Glyzerin gelösten 0,6-proz. Orthokresols zunächst sterilisiert, nach 24-stündigem Stehen bei schwach essigsaurer Reaktion die toxischen Albumosen mit Natriumwismutjodid ausgefällt und aus dem Filtrat nach Entfernung von Jod und Wismut in der oben angegebenen Weise durch absoluten Alkohol die wirksame Substanz niedergeschlagen wurde; dieser Niederschlag wurde in Wasser unter Zusatz von 0,2-proz. Orthokresol in Glyzerin derart gelöst, daß eine 1-proz. Glyzerinlösung resultierte. Auch Ruppel versuchte bei der Darstellung des Tuberkulins ohne eingreifendere Methoden ein wirksames Präparat herzustellen, indem er das Filtrat von 50 Liter Bouillonkultur bei 30—40^0 im Vakuum auf den 20. Teil einengte und teils direkt, teils nach vorgenommener Dialyse und abermaliger Einengung die Flüssigkeit mit absolutem Alkohol, eventuell unter Zusatz von wenig Kochsalz und Salzsäure fällte; dieser mit 60-proz., etwas kochsalzhaltigem Alkohol gewaschene Niederschlag, der nach Ruppel zum großen Teile aus Deuteroalbumosen bestand, stellte dann im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet die wirksame Substanz dar, welche von Behring untersucht, sich so giftig erwies, wie die aus den Bacillen selbst dargestellten Präparate; die Ausbeute betrug 4—5 g aus 1 Liter Kultur. In neuerer Zeit fanden die Bestrebungen, die hypothetischen Toxalbumine des Tuberkulins unzerstört in den Tuberkulinpräparaten zu erhalten, eine Fortsetzung in den Präparaten von Beranek und von Denys. Der erstere unterscheidet ein „Basitoxin“, welches er durch vorsichtiges Einengen des Filtrats möglichst alkalischer Bouillonkulturen erhielt, und das „Azidotoxin“, welches einen phosphorsauren Auszug der Bacillenleiber darstellt, der letztere verwendet mit sehr günstigem Erfolge das einfache Filtrat der Tuberkelbacillenbouillon mit Vermeidung jeglicher, die Gifte eventuell schädigender Konzentrierungsprozedur (Bouillon filtré). In ähnlicher Weise stellte Spengler auch aus Perlsuchtbacillen Präparate dar (PTO = Perlsuchttuberkulin); welche eine geringere Toxizität aufweisen sollen als das menschliche Tuberkulin.

Fassen wir alle die auf Grund der zahlreichen Arbeiten gewonnenen Resultate zusammen, so muß wohl gesagt werden, daß sich nirgends ein sicherer Anhaltspunkt, weder bei der praktischen noch bei der experimentellen Anwendung der Tuberkulinpräparate ergab, der dafür sprechen würde, daß die spezifisch wirksame Substanz durch die Hitzeeinwirkung eine weitgehende Schädigung erfahren würde; vielmehr weisen alle Beobachtungen in dem bereits von Robert Koch vertretenen Sinne dahin, daß die antigene spezifische Wirkung des Tuberkulins ungemein resistent ist und

dadurch im prinzipiellen Gegensatze zu den bisher bekannten Toxinen und Toxalbuminen steht; sollen ja nach den Angaben von Moussu und Goupil die immunisierenden Stoffe des Tuberkelbacillus selbst durch Einwirkung von Chlor nicht geschädigt werden, welches wohl die toxische Wirkung der Bacillenleiber angeblich aufhebt. Sieht man selbst von der letzteren Beobachtung ab, so läßt die für spezifisch toxische Substanzen ganz exzeptionelle Resistenz gegen selbst langdauernde Hitzeeinwirkung vermuten, daß der eigentliche Träger der Tuberkulinwirkung nicht ein hoch komplex gebautes, physikalischen Eingriffen gegenüber in der Regel sehr empfindliches Eiweißkolloid ist, sondern ein Körper von kleinerem Molekulargewicht, wofür auch die schon von Koch beobachtete leichte Dialysierbarkeit, die von Klebs beobachtete Nicht-Fällbarkeit der spezifisch-wirksamen Substanz durch Alkaloidreagentien und endlich die von Kühne begonnenen, in neuester Zeit durch E. Löwenstein & E. P. Pick, sowie durch G. Lockemann wieder aufgenommenen Untersuchungen über die chemische Beschaffenheit des in eiweißfreien Nährflüssigkeiten gebildeten Tuberkulins Zeugnis ablegen. Doch wäre es gefehlt, die Eiweißnatur des Tuberkulins durchaus zu leugnen. Denn durch die Versuche Th. Pfeiffers und seiner Mitarbeiter Trunk, Persch & Leyacker weiß man, daß das eiweißhaltige Tuberkulin Kochs sowohl durch Pepsin-Salzsäure- als auch durch Trypsin-Soda-Verdauung eine rasche Zerstörung erfährt, also von proteolytischen Fermenten in hohem Grade angreifbar ist; weniger wirksam erwies sich Erepsin, welches Albumosen, Peptone und auch Polypeptide spaltet; doch auch bei ereptischer Verdauung verschwand nach 9-tägiger Einwirkung die spezifische Tuberkulinreaktion nahezu völlig. Pfeiffer glaubt, auf Grund dieser Spaltungsversuche, daß die wirksame Substanz wahrscheinlich den Albumosen zugehöre*). Wenn sich auch unseres Erachtens aus den Spaltungsversuchen allein ein derartiger Schluß nicht ohne weiteres rechtfertigen läßt, so beweisen immerhin diese interessanten Versuche Pfeiffers, daß der wirksamen Substanz Eiweißnatur zukomme, gleichgültig, ob ein höher molekularer Komplex oder ein der Albumosen-, Pepton- oder Polypeptidgruppe zugehöriges Eiweißspaltungsprodukt vorliegt.

Da der von Koch verwendete sterile Nährboden nahezu dieselben Eiweißkörper enthielt, wie die tuberkulinhältige Kulturflüssigkeit und da sich diese Eiweißkörper von diesem Tuberkulin nicht trennen ließen, versuchte zunächst Kühne die Züchtung der Tuberkelbacillen in proteinfreier Nährlösung, wobei ihm die bereits von Nägeli benützten Nährlösungen zum Vorbilde dienten; sie enthielten außer anorganischen Salzen als Stickstoffquelle Leucin, Tyrosin, Asparagin, milchsaures oder schleimsaures Ammon oder auch das schwefelhaltige Taurin, als Kohlenstoffquelle das für die Tuberkelbacillen so wichtige Glyzerin. Das von Kühne benützte, am einfachsten hergestellte Nährgemenge hatte folgende Zusammensetzung:

---

*) M. Matthes, ein Schüler Kühnes, vertritt die Anschauung, daß die Wirkung des Tuberkulins am Pepton hänge, ja dem Peptongehalt direkt entspreche.

Wasser	1000	Teile	Magnesiumsulfat	0,2—0,4	Teile
Glyzerin	30—40	„	Dikaliumphosphat	2—2,5	„
Chlornatrium	5—7	„	Ammoniumlaktat	6—10	„
Chlorcalcium	0,1	„	Asparaginsaures Natrium	3—4	„

Später haben B. Proskauer & M. Beck im Kochschen Laboratorium ähnliche eiweißfreie Nährlösungen zur Züchtung der Tuberkelbacillen verwendet und die von ihnen als besonders gut erprobte Nährlösung hat Lockemann behufs Studiums der chemischen Zusammensetzung des Tuberkulins neuerdings verwendet; diese letztere Lösung hatte folgende prozentuale Zusammensetzung:

Monkaliumphosphat	0,50 Proz.,
Magnesiumsulfat	0,06 „
Magnesiumcitrat	0,25 „
Asparagin	0,50 „
Glyzerin	2,00 „
Soda	ca. 0,25 „

Die von Löwenstein für die Züchtung der Tuberkelbacillen angegebene Lösung, welche Löwenstein & E. P. Pick für das Studium der Tuberkulinzusammensetzung benützten, hat die relativ einfachste Zusammensetzung, indem 1 Liter Wasser enthielt:

6 g Asparagin,
6 „ milchsaures Ammon,
3 „ neutrales Natriumphosphat,
6 „ Kochsalz,
40 „ Glyzerin.

Doch muß hierbei bemerkt werden, daß üppiges Wachstum der Tuberkelbacillen erst nach mehreren Generationen auf diesem Nährboden eintritt.

Die Untersuchungen über das in proteinfreien Nährlösungen gebildete Tuberkulin, das keine Albumosen oder Peptone (Spuren von Albuminstoffen?) enthielt, führten Kühne zu dem Schlusse, daß die wirksame Substanz in den eiweißhaltigen Nährmedien den Eiweißkörpern nur anhafte und die Albumosen nur eigentümlich begünstigte Träger der gesuchten Substanz seien; eine Isolierung des wirksamen Körpers hatte nicht stattgefunden. Die Versuche E. Löwensteins & E. P. Picks knüpfen an die Arbeit Kühnes an. Sie ergaben, daß das in der von ihnen benützten, oben angeführten Nährlösung nach 3—5 Monate langem Wachstum gebildete konzentrierte und hochwirksame Präparat — dasselbe brachte noch in einer Verdünnung 1:1000 bei tuberkulösen Meerschweinchen nach intrakutaner Injektion spezifische Effloreszenzen hervor — keine höher molekularen Eiweißkörper, keine Albumosen und Peptone enthielt, wie aus dem vollständigen Fehlen der charakteristischen Biuretreaktion hervorging, daß ferner die wirksame Substanz alkoholfällbar, dialysabel und äußerst hitzebeständig sei; selbst unter der Einwirkung des strömenden Dampfes durch 2 Stunden erlitt die Wirksamkeit des Tuberkulins keine Einbuße. Das Präparat ergab jedoch Fällungen mit Gerbsäure, Jodquecksilber-Kalium und Quecksilbersulfat in saurer Lösung und erwies sich durch Pepsin-Salzsäure, wie auch durch Trypsin-Soda schon nach 4-tägiger Einwirkung spaltbar, eine Beobachtung, die später durch Pfeiffer auch

für die Einwirkung menschlichen nüchternen Magensaftes erweitert wurde. Die übrigen Reaktionen des Präparates ergaben:

1) Kochen bei neutraler und schwach saurer Reaktion läßt die Lösung völlig klar.
2) Halbsättigung sowie volle Sättigung der Lösung mit Ammonsulfat läßt dieselbe völlig klar.
3) Essigsäure und Ferrocyankaliumprobe: die Lösung bleibt klar.
4) Konzentrierte wäßrige Sublimatlösung erzeugt keine Fällung.
5) Millons Reagens gibt reichliche Fällung in der Kälte (ähnlich auch in der tuberkulinfreien Nährlösung); der Niederschlag löst sich unter leichter Rotfärbung beim Erhitzen; bei weiterem Erwärmen schwindet die Rotfärbung.
6) Reaktion nach Molisch gab schöne Rot-Violettfärbung.
7) Bromwasser zeigt keine Rot-Violettfärbung der Flüssigkeit.
8) Bleiacetat und Natronlauge gibt keine Dunkelfärbung beim Kochen.

Aus diesen Reaktionen geht hervor, daß die wirksame, in der benützten Nährflüssigkeit entstandene Substanz weder ein Eiweißkörper im gewöhnlichen Sinne, noch eine Albumose oder ein Pepton sei, wie dies auch Kühne schon aus seinen Untersuchungen erschlossen hat, daß jedoch ein durch Pepsin und Trypsin spaltbares und durch Tannin und Jodquecksilberkalium fällbares Eiweißderivat vorliegt, welches die Tuberkelbacillen aus den ihnen dargereichten eiweißfreien, einfach zusammengesetzten Körpern aufzubauen imstande waren und das in seinen Charakteren Aehnlichkeit mit den Substanzen der Polypeptidgruppe aufweist*). Doch ist immer zu betonen, wie dies Löwenstein & Pick tun, daß die chemische Zusammensetzung des Tuberkelbacillengiftes sehr wesentlich von dem den Tuberkelbacillen dargereichten Nährsubstrat abhängig sein dürfte, so daß es durchaus nicht zwingend ist anzunehmen, daß in den eiweißfreien und eiweißhaltigen Nährböden die chemische Beschaffenheit des Tuberkulins stets dieselbe bleiben müßte. Es ist vielmehr die Möglichkeit gegeben, „daß der Tuberkelbacillus auf eiweißartigen oder andersartigen geeigneten Nährlösungen nicht nur die eiweißartigen Bestandteile seines Zelleibes aufzubauen vermag, sondern daß auch das von ihm produzierte Gift unter günstigen Bedingungen nicht auf der Polypeptidstufe seines Aufbaues stehen bleibt, sondern sich in seinem Aufbau den echten Eiweißkörpern noch weiter nähert und so unter Umständen die Pepton- und Albumosenstufe zu erreichen vermag". Daß in der Tat diese Anschauungen von Löwenstein & Pick zutreffen, zeigen die neuesten Untersuchungen von Lockemann, welcher in einem andersartigen eiweißfreien Nährboden die Tuberkulinbildung studierte und hier, wie manche der angeführten Reaktionen zu zeigen scheinen, durch das Wachstum der Tuberkelbacillen in die Nähr-

*) Es erscheint uns durchaus nicht ausschlaggebend gegen diese von Löwenstein & Pick geäußerte Anschauung, daß, wie Th. Pfeiffer anführt, die bisher bekannten Polypeptide sich nicht durch Pepsin-HCl spalten lassen; bei unserer sehr mangelhaften Kenntnis oder völligen Unkenntnis der nicht auf synthetischem Wege hergestellten derartigen Produkte von hoher spezifischer Wirksamkeit kann die Spaltungsmöglichkeit durch Pepsin-HCl keinen Gegengrund gegen die mit aller Vorsicht ausgesprochene Annahme bilden.

lösung Stoffe übergingen, welche bereits einen mehr ausgesprochenen eiweißartigen Charakter trugen*).

Die von LOCKEMANN angewendete, früher angeführte Nährlösung enthielt als einzige Stickstoffquelle Asparagin, unterschied sich im übrigen durch den Zusatz von Magnesiumsalzen und vorwiegend Soda von der LÖWENSTEINschen Nährlösung. Die von LOCKEMANN nach 4-, 8- und 12-wöchigem Wachstum der Kultur an den tuberkulinhaltigen Filtraten angestellten Reaktionen zeigten:

1) Die Kochprobe mit Essigsäure ergab eine Trübung, die mit zunehmendem Alter der Kultur stärker wurde.
2) Mit Salpetersäure beim Erhitzen entstand die Xanthoproteinreaktion.
3) Kaliumferrocyanid gab in essigsaurer Lösung bei der 4-wöchigen Kultur noch keine, bei der 8—12-wöchigen eine deutliche Trübung.
4) ESBACHS Reagens und Gerbsäure erzeugten Fällungen, die mit dem Alter der Kulturen stärker wurden.
5) Phosphorwolframsäure und Kaliumquecksilberjodid mit Salzsäure gaben zuerst in der 8-wöchigen Kultur einen Niederschlag, Quecksilbersulfat mit Schwefelsäure schon in der 4-wöchigen Kultur.
6) Sättigung mit Ammonsulfat ergab eine flockige Ausscheidung.
7) Biuretreaktion blieb in der beschickten und unbeschickten Nährlösung unverändert.
8) Reaktion nach MOLISCH zeigte schon in der 4-wöchigen, stärker in den älteren Kulturen eine Rot-Violettfärbung.
9) MILLONS Reagens ergab in der Hitze Rotfärbung.
10) Reaktion nach ADAMKIEWICZ blieb negativ.
11) Die Schwefelbleireaktion gab nur bei der 12-wöchigen Kultur eine schwache Gelbfärbung.

Auch hier entstand, wie in den Versuchen von LÖWENSTEIN & PICK, durch die Lebenstätigkeit der Bakterien ein Körper von eiweißartigem Charakter, der in den meisten Reaktionen mit dem von diesen beiden Autoren beschriebenen übereinstimmt und sich nur durch die Kochprobe, die Essigsäure-Ferrocyankaliumprobe und die Fällbarkeit durch Ammonsulfat als ein höherer kolloidaler Komplex von dem ersteren unterscheidet. Es erscheint nicht aussichtslos, auf diesem von LÖWENSTEIN & PICK, sowie von LOCKEMANN beschrittenen Wege weiter zu arbeiten, um die bisher noch nicht abgeschlossenen Kenntnisse in dem chemischen Aufbau des Tuberkulins zu erweitern. Doch

---

*) Es ist nicht ausgeschlossen, daß durch den Gehalt der LOCKEMANNschen Nährlösung an Soda bei dem langdauernden Wachstum aus den Bakterien Eiweißstoffe extrahiert wurden; damit könnten leicht die Reaktionsdifferenzen erklärt werden, welche sich zwischen den Präparaten von LÖWENSTEIN & PICK einerseits und LOCKEMANN andererseits zeigen, so insbesondere der positive Ausfall der Kochprobe, der Essigsäure-Ferrocyankaliumprobe, sowie die Fällbarkeit durch Ammonsulfat; es ist ferner in den LOCKEMANNschen Befunden auffällig, daß die Kochprobe, die koagulables Eiweiß anzeigt, nach 4-wöchentlichem Wachstum schon positiv ausfällt, während das gleiche Präparat mit den sehr empfindlichen Alkaloidreagentien, wie mit Essigsäure-Ferrocyankalium, Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure, sowie Phosphormolybdänsäure keine Reaktion zeigt, wie überhaupt diese Reagentien auch nach 12-wöchigem Wachstum der Kultur nur sehr schwache Fällungen (Trübungen) geben.

schon nach den jetzt vorliegenden Erfahrungen liegen Gründe genug vor zu der Annahme, daß die wirksame Substanz im Tuberkulin Eiweißcharakter besitzt und daß das Tuberkulin als echtes Sekretionsprodukt der Tuberkelbacillen zu den echten Toxinen in nahe Verwandtschaft zu bringen sei.

2. Chemie der aus den Tuberkelbacillenleibern dargestellten spezifischen Eiweiß-Stoffe.

Auf Grund bisheriger Untersuchungen ist das Tuberkulin als das einzige mit Sicherheit antigen wirkende spezifische Gift anzusehen; trotzdem ist es sehr wahrscheinlich, daß in den Leibern der Tuberkelbacillen noch andere spezifische Gifte vorhanden sind, deren Antigennatur wohl zweifelhaft und deren chemischer Charakter trotz der großen Anzahl einschlägiger Arbeiten durchaus ungeklärt ist. Dies liegt wohl daran, daß es großen Schwierigkeiten unterliegt, diese Gifte den für verschiedenartige Lösungsmittel so ungemein schwer zugänglichen Tuberkelbacillen zu entziehen, zumal, worauf einige Angaben hinweisen, die Möglichkeit vorliegt, daß manche dieser Gifte labile Körper sind.

Man hat sich insbesondere bemüht, aus den Bakterienzellen Stoffe von Tuberkulinwirkung zu extrahieren, um auf diese Weise einmal die Nebenwirkungen, welche durch die Stoffe der Nährlösungen bedingt sein sollten, zu vermeiden, andererseits um konzentrierte Präparate von stärkerer Wirkung, als sie den „Sekret-Tuberkulinen“ zukommt, zu erzielen. Vergleicht man indes die mit den verschiedenen Präparaten, welche die wirksame Substanz in konzentriertem Zustande enthalten sollten, erzielten Wirkungen mit einem durch die Lebenstätigkeit der Bakterien etwa erzeugten Tuberkulin, so fällt die geringe Ueberlegenheit dieser gereinigten Substanzen auf; es erscheint danach nicht unwahrscheinlich, daß all diesen Kunstprodukten die Tuberkulinwirkung nur als nebensächliche Wirkung anhaftet; wenn daher Präparate, wie z. B. die von Ruppel dargestellte Tuberkulinsäure oder dessen Tuberkulosamin bei der intravenösen oder subduralen Injektion auch große Giftigkeit aufweisen, so darf nicht vergessen werden, wie schon erwähnt worden ist, daß derartigen auch aus anderen Eiweißkörpern dargestellten Spaltungsprodukten an sich eine große Giftigkeit zukommt, welche mit der spezifischen Tuberkulinwirkung nichts gemein hat. So berichtet Neufeld, daß ein aus Lachssperma dargestelltes Protamin bei subduraler Injektion an Meerschweinchen sich giftiger erwies als das Tuberkulosamin Ruppels; die große Giftigkeit der Protamine bei intravenöser Injektion ist seit den Untersuchungen von Thompson und neuestens durch die Versuche von Schittenhelm und Weichardt bekannt. Die unspezifische Giftwirkung anderer Eiweißkörper, insbesondere der aus Bakterien hergestellten, ist durch Römer, Buchner, Krehl und Matthes festgestellt worden, und sie ist in manchen Fällen, selbst bei tuberkulösen Meerschweinchen, durchaus nicht viel geringer als die der spezifisch-toxischen Präparate (s. Kruse, S. 986). Einen ungefähren Vergleich der verschiedenen Tuberkulinpräparate in bezug auf deren Wirksamkeit ermöglichen Behrings Untersuchungen an tuberkulösen Rindern, nach denen ein Teil des Trockengewichtes der verschiedenen wirksamen Präparate folgender Menge

des aus dem Alttuberkulin hergestellten Alkoholniederschlages entspricht:

1 Teil getrockneter und zerkleinerter Bacillen entspricht	4—5	Teilen	des Alkoholniederschlages von Alttuberkulin
1 Teil entfetteter und zerkleinerter Bacillen entspricht	3½—4½	„	
1 Teil Glyzerinextrakt der ganzen Bacillen (RUPPEL) entspricht	2½—3	„	
1 Teil der Nukleinsubstanz der zerriebenen Bacillen (RUPPEL) entspricht	3½—4½	„	
1 Teil der Tuberkulinsäure RUPPELs entspricht	3½—4	„	
1 Teil des Tuberkulosamins RUPPELs entspricht	3—3½	„	
1 Teil von TR des Neutuberkulin KOCHs entspricht	2	„	

Auch die von RUPPEL & KITASHIMA durch Spaltung der Tuberkulinsäure hergestellte Tuberkulothyminsäure sowie das Tuberkulosin (1 g davon entspricht etwa 20—30 ccm Tuberkulin) zeichnen sich durch keine größere Wirksamkeit aus, als die vorher genannten Präparate.

Schon KOCH versuchte durch Extraktion der Bakterienleiber wirksame Antigene zu gewinnen, da er annahm, daß die Bakterienleiber einen großen, wenn nicht den größten Teil der spezifisch-toxischen Substanzen zurückbehalten. Die von ihm angewandte wäßrige Glyzerinlösung (4—5-proz.), welche zu der peptonhaltigen Nährbouillon zugesetzt wurde, war ursprünglich als Extraktionsmittel gedacht; es ist jedoch wohl nicht unwahrscheinlich, daß die wirksamen Bestandteile des Tuberkulins nur zum geringsten Teile aus den Bakterienleibern extrahiert, sondern der Hauptmasse nach durch den Lebensprozeß der Bakterienzellen in die Nährflüssigkeit sezerniert worden sind; selbst Nährlösungen, in welche die lebende Kultur reichlich spezifisches Gift abscheidet, sind, als Extraktionsmittel angewendet, nicht imstande, toten Bakterienleibern nennenswerte Giftmengen zu entziehen. So konnten LÖWENSTEIN & PICK durch die als guter Nährboden sich erweisende Asparaginnährlösung LÖWENSTEINs selbst nach zweistündigem Kochen auf dem Wasserbade aus 2,7 g feuchter Tuberkelbacillen kaum Spuren einer spezifisch-toxischen Substanz extrahieren.

Daß man durch lange Zeit fortgesetzte Extraktion mit *heißem Wasser* immerhin gewisse Mengen toxisch wirkender Leibesbestandteile in Lösung bringen kann, ist an sich nicht wunderlich; diese Methode benützte MARAGLIANO und zog heißes Wasser sogar dem Glyzerin als Extraktionsmittel vor, indem er die abfiltrierten Bacillen in einer der Kulturflüssigkeit entsprechenden Wassermenge aufschwemmte und 45—48 Stunden bei 90—95^0 unter Ersatz des verdampfenden Wassers digerierte. Die auf solche Weise erhaltene Flüssigkeit, auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volumens eingeengt, stellt MARAGLIANOS „*wässeriges Tuberkulin*“ dar, welches, wie auch FRÄNKEL & BRONSTEIN bestätigen, die Wirksamkeit des glyzerinhaltigen Tuberkulins besitzt, ohne eine merkliche lokale Reaktion auszulösen; 1 ccm der Lösung tötet, mit 5 Proz. Glyzerin konserviert, 100 g Meerschweinchen. Den trockenen, entfetteten Bakterien kann man auf diese Weise etwa die Hälfte ihres Gewichtes und fast sämtliches Gift entziehen; der Trockenrückstand des wässerigen Tuberkulins enthält etwa 40 Proz. Gift und 0,004 g desselben töten, in Wasser gelöst, 100 g Meerschweinchen. Durch Behandlung des Trockenrückstandes mit Alkohol konnte MARAGLIANO ein äußerst giftiges Präparat erhalten, das noch in einer Verdünnung von 1:25000 Meerschweinchen und

in der Verdünnung von 1:33000 Kaninchen bei intravenöser Injektion zu töten imstande war. Auch HELMANN, sowie SCHWEINITZ & DORSET extrahierten Tuberkelbacillen mit heißem Wasser, wobei HELMANN sich Kartoffelkulturen bediente und dadurch ein sehr eiweißarmes Tuberkulin erzeugen konnte, während die letzteren Autoren eine albuminoide Substanz, das von ihnen sogenannte „cell extract", als die spezifisch-toxische Substanz der Tuberkelbacillen erhielten. Auch das bereits erwähnte Tuberkulol LANDMANNS ist eine durch wiederholte Extraktion virulenter Tuberkelbacillen zuerst mit Glyzerin, dann mit Wasser und endlich mit physiologischer Kochsalzlösung zunächst bei 40°, dann bei 50°, 60° usw. bis zuletzt bei 100° hergestellte Lösung, welche sämtliche Extrakte enthält, bei 37° im Vakuum eingeengt und durch Hinzufügung der ebenfalls bei niedriger Temperatur eingeengten Nährbouillon, in welcher die Tuberkelbacillen gewachsen waren, in ihrer Wirksamkeit erhöht wurde. 0,1 ccm der konzentrierten Lösung töten bereits ein gesundes Meerschweinchen; bemerkenswert ist es, daß in den von LANDMANN bei niederer Temperatur hergestellten Extrakten sich Giftstoffe vorfinden, welche bei höherer Temperatur geschädigt werden, und daß auch beim Stehen die wässerigen Extrakte, wie auch jene MARAGLIANOS, ihre Wirksamkeit einbüßen, ein sichtlicher Unterschied gegenüber dem gegen Temperaturerhöhungen ungemein resistenten „Sekret-Tuberkulin". Von Interesse ist auch die Angabe LANDMANNS, daß der extrahierte Rest der Bacillenleiber ungiftig sei.

Von den mittels Alkalien aus Tuberkelbacillen extrahierten giftigen und antigen wirkenden Stoffen wäre zunächst das Toxomucin TH. WEYLS zu erwähnen; derselbe behandelte die aus 600 Glyzerinagartuberkelbacillenkulturen abgekratzten und getrockneten Bacillen mit warmer, verdünnter Natronlauge und erhielt hierbei eine schleimige Lösung, aus deren oberen, gallertartigen, in verdünnter Natronlauge löslichen Schichte sich mit Essigsäure ein im Ueberschusse der Säure unlöslicher Körper abscheiden ließ, der N, C, H, S und P enthielt, gegen Säuren sehr resistent war und mit MILLONS Reagens Gelbfärbung gab. Beim Kochen mit verdünnter Säure entstand keine reduzierende Substanz. Wegen der sehr starken Giftwirkung — 0,1 bis 0,2 mg riefen bei Mäusen lokale Nekrosen hervor — und der Unlöslichkeit in überschüssigen Säuren nannte WEYL sein Präparat Toxomucin. Indes haben spätere Untersuchungen RUPPELS ergeben, daß dieses Toxomucin WEYLS, die mit Essigsäure aus den Alkaliextrakten der Tuberkelbacillen fällbare Substanz, nicht zu der Klasse der Mucine gehört, obwohl sie nach RUPPEL beim Erwärmen mit Salzsäure reduzierende Substanz liefert; sie steht vielmehr, wie aus ihrem Phosphorgehalte bereits hervorgeht, den Nukleinproteiden nahe und stellt wahrscheinlich ein Gemenge von Nukleinprotamin und anderen Nukleinderivaten dar. Extrahiert man, wie RUPPEL, die getrockneten, intakten Tuberkelbacillen mit 0,5—1-proz. Sodalösung in der Kälte, so kann man ihnen etwa 15 Proz. des gesamten Gewichtes entziehen und erhält gleichfalls schleimige, fadenziehende, mucinähnliche Lösungen, in welchen Essigsäure einen mit dem von WEYL erhaltenen identischen Niederschlag erzeugt. Das Filtrat enthält neben geringen Mengen von Nukleinsäure eine schleimige Substanz, die keine Eiweißreaktionen gibt, beim Kochen mit Mineralsäuren ein Kohlehydrat abspaltet und von RUPPEL zu der Klasse der Pflanzen-

schleime gerechnet wurde; ähnliche eiweißarme Produkte soll auch die Extraktion mit siedendem Wasser und mit 2—5 Proz. Glyzerin aus intakten Tuberkelbacillen liefern. Analoge Stoffe wie Weyl und Ruppel hat auch Tatsusaburo Yabe aus Tuberkelbacillen mit Sodaextraktion gewonnen; das von ihm so dargestellte Tuberkulomykoprotein soll das wahre Tuberkulosetoxin sein. Ein zweites Produkt, welches derselbe Autor aus den mit verdünnter Sodalösung in der Kälte erschöpften Bacillen durch mehrtägige Extraktion mit Schweitzers Reagens (frisch bereitete ammoniakalische Kupferhydratlösung) erhielt und als Tuberkulobakterizidin bezeichnete, ist wahrscheinlich mit Ruppels Tuberkulinsäure identisch und soll hervorragende immunisierende Eigenschaften aufweisen. Nach Ruppel ist man übrigens imstande, durch Extraktion mit Ammoniak allein annähernd die gleiche Menge löslicher Produkte aus Tuberkelbacillen zu erhalten, wie durch Behandlung mit Schweitzers Reagens.

In die gleiche Gruppe von Produkten gehören auch Körper, welche schon Hammerschlag mit Alkalien aus den Tuberkelbacillen extrahieren konnte und die auch später H. v. Hofmann aus den Tuberkelbacillen nach folgendem Verfahren gewonnen hatte: 4 Monate alte Tuberkelbacillenagarkulturen wurden mit kaltem Wasser, dann mit 1-prom. Salzsäure und hierauf mit 2-prom. Kalilauge zunächst 8 Tage lang in der Kälte, dann durch 36 Stunden in der Siedehitze behandelt. Auf diese Weise konnten ca. 23—25 Proz. der trockenen Tuberkelbacillensubstanz in Lösung gebracht werden, davon die Hälfte etwa erst durch Kochen mit Kalilauge. Auch zeigte der durch Neutralisation des alkalischen Auszuges erhaltene Eiweißkörper am besten die Eigenschaften des Kochschen Tuberkulins, während das durch Kochen mit Lauge gewonnene Produkt weniger wirksam erschien. Schon Kochs Untersuchungen ergaben, daß mit starken Alkalien wie auch mit Säuren in der Siedehitze aus den Tuberkelbacillen zwar resorbierbare Produkte zu gewinnen sind, daß diesen jedoch keine immunisierenden Eigenschaften zukommen. Dagegen bewährte sich Koch recht gut die Behandlung der Tuberkelbacillen mit $^{1}/_{10}$-N-Natronlauge, die er 3 Tage lang bei Zimmertemperatur auf dieselben einwirken ließ. Dadurch erhält man nach dem Abfiltrieren der ungelöst gebliebenen Massen und nach Neutralisation des Filtrates eine schwachgelbliche Flüssigkeit, das Präparat „TA“, welches Koch jedoch deswegen nicht zur praktischen Verwendung heranzog, weil in demselben vereinzelte, wenn auch abgetötete Tuberkelbacillen enthalten waren, welche nach seiner Meinung bei Darreichung der Substanz in größeren Dosen sterile Abszesse erzeugen. Auch Aronson gibt an, daß getrockneten Tuberkelbacillen durch Kochen derselben mit $^{1}/_{10}$—$^{1}/_{50}$-N-Natronlauge unter Druck bei einer Temperatur bis zu 130° giftige Substanzen entzogen werden können. Endlich wäre zu erwähnen, daß Klebs entfettete Tuberkelbacillen mit Pepsinsalzsäurelösung verdauen ließ und aus dem Rückstande mit Alkalien einen Körper extrahierte, der sich als Nuklein mit 8—9 Proz. Phosphor erwies.

Während all diese hier angeführten, durch mehr minder eingreifende Verfahren aus den intakten Bacillenleibern gewonnenen Produkte bisher keine größere theoretische und praktische Bedeutung gewonnen hatten, erlangten Präparate, welche aus den auf mecha-

nischem Wege zertrümmerten Bakterien hergestellt worden waren, sowohl ein größeres theoretisches als auch praktisches Interesse. Die Methode der Zerreibung der Mikroorganismen nach Zusatz von Sand rührt von E. & H. Buchner her, welche bereits im Jahre 1893 dieselbe bei verschiedenen Mikroorganismen angewendet haben. Unabhängig davon verwendete die Methode der mechanischen Zerkleinerung Koch bei Herstellung seines „Neutuberkulins". Das Prinzip der von Koch befolgten Methode besteht darin, daß Tuberkelbacillen getrocknet und dann zerrieben werden, um die Fetthülle, welche den Zellleib gegen Eingriffe von außen schützt und ihn der Resorption entzieht, mechanisch zu zerstören. Auf diese Weise können dann die freigewordenen Bakterieneiweißkörper leichter zur Immunisierung verwendet werden. Aus Ruppels vergleichenden Untersuchungen über die Extraktion intakter und zerriebener Tuberkelbacillen geht hervor, daß, während selbst siedendes Wasser, 2—5-proz. Glyzerinlösung, 1-proz. Sodalösung, ja sogar Pepsin- und Trypsinverdauung nur eiweißarme Extrakte liefern, getrockneten und mechanisch zertrümmerten Tuberkelbacillen mit Wasser fast die Hälfte ihres Gewichtes entzogen werden kann, wobei ein großer Teil der wäßrigen Lösung von Eiweißderivaten gebildet wird, darunter von den später zu besprechenden näher charakterisierten, dem Tuberkulosamin und der Tuberkulinsäure. Hervorzuheben bleibt, daß alle früheren Versuche Kochs mit und ohne Zusatz von harten pulverförmigen Massen die Tuberkelbacillen unverändert ließen, so lange dieselben nicht getrocknet worden waren. Bei Darstellung seines Neutuberkulins verfuhr Koch derart, daß er die jungen und hochvirulenten Kulturen im Vakuumexsikkator sorgfältig trocknete und dann in Mengen von 100 mg im Achatmörser mit einem Achatpistill zu einem feinen Pulver zerrieb, welches in Wasser suspendiert und mittels einer Zentrifuge, die 4000 Umdrehungen in der Minute machte, $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden lang zentrifugiert wurde. Der in Lösung gegangene Anteil der Bakterien wurde von Koch als Tuberculinum O (TO) bezeichnet und entspricht in seinen Wirkungen dem Alttuberkulin resp. dem alkalischen Extrakte aus den Tuberkelbacillen. Der beim Zentrifugieren zurückbleibende schlammige Bodenbelag, der wiederholt getrocknet, zerrieben, in Wasser suspendiert und zentrifugiert wurde, bis die Bacillenmasse allmählich vollständig in Lösung ging, lieferte das praktisch zu einer großen Bedeutung gelangte Tuberculinum R (TR), das nach Koch im wesentlichen die immunisierende Substanz enthält, die nicht allein gegen die Toxine der Tuberkelbacillen, sondern auch gegen diese selbst eine Immunität verleihen soll. Nach späteren Angaben Kochs wird das zerriebene Tuberkelbacillenpulver nicht mehr durch die Zentrifuge in zwei Teile getrennt, in die Präparate TO und TR, sondern Koch zog es, vorzüglich auf Grund seiner Agglutinationsversuche, vor, die ganze Kulturmasse als solche zu benützen; er nannte dieses neue Präparat „Neu-Tuberkulin" (Bacillenemulsion). Dasselbe wird hergestellt, indem das Bakterienpulver mit 0,8-proz. Kochsalzlösung aufgenommen und im Verhältnisse 1:200 mit 5-proz. Glyzerinwasserlösung derart versetzt wird, daß 1 ccm des Präparates 5 mg pulverisierter Tuberkelbacillen enthält.

Lingelsheim & Ruppel haben bei Behring dieses Kochsche Verfahren in der Weise modifiziert, daß sie durch Alkohol, Chloroform und Schwefelkohlenstoff entfettete und energisch zerkleinerte Bacillen

mit Glyzerinwasser unter Luftabschluß bei 150° spalteten; auf diesem Wege ließen sich Albumosen gewinnen, deren Menge etwa 18 bis 20 Proz. des Ausgangsmaterials betrug. Beim Abkühlen dieser Lösung schieden sich in geringer Menge die unlöslich gewordenen wirksamen Eiweißkörper ab, von denen 1 g ca. 1250 g Meerschweinchen zu töten vermochte. Aus diesem schon hochwirksamen Präparate läßt sich nach Behring durch entsprechende Isolierungs- und Konzentrationsmethoden ein noch ca. 10mal stärkeres Gift darstellen.

Die von Koch durchgeführte Auslaugung der Tuberkelbacillen nach deren Trocknung und Pulverisierung und die Darstellung eines wasserlöslichen, die Tuberkulinwirkung voll enthaltenden Anteils, des Tuberkulins TO, bildete den Ausgangspunkt für weitere chemische Forschungen, denen wir eine nähere Orientierung über die mögliche Zusammensetzung dieses wasserlöslichen, spezifischen Giftes verdanken. Freilich darf dabei durchaus nicht außer acht gelassen werden, daß die aus dem Tuberkulin TO durch Ruppel dargestellten spezifischen Gifte wohl einer einwandfreien chemischen Charakterisierung, wie schon Burian bemerkt, noch dringend bedürfen; es wäre ferner zu erwarten, daß, falls in der Tat in den isolierten Substanzen die spezifischen Giftkomponenten vorlagen, diese um vieles giftiger sein müßten als das unreine Ausgangsmaterial, was, wie eingangs schon erwähnt, bei einigermaßen einwandfreier Methodik durchaus nicht der Fall ist; wenn nach den Untersuchungen von Ruppel & Kitashima 1 g Tuberkulosin, welcher Körper der eigentliche Träger der Tuberkulinwirkung sein soll, in seiner Wirksamkeit nur etwa 25—30 ccm des Kochschen Tuberkulins entspricht, so muß füglich bezweifelt werden, ob dieser Stoff den „Giftkern“ (Behring) des Tuberkulins darstellt. Es scheint vielmehr, daß auch bei den mühevollen Untersuchungen Ruppels der Hauptsache nach Kunstprodukte vorlagen, die in spezifisch-toxischer Hinsicht keinerlei Ueberlegenheit gegenüber dem „Sekret-Tuberkulin“ aufweisen.

Die Untersuchungen Ruppels lehrten vor allem, daß das Tuberkulinpräparat TO, also die schwach alkalische oder neutrale wässerige Lösung der zerriebenen Tuberkelbacillen, keine koagulierbaren Eiweißkörper enthält, von allen Farbenreaktionen der Eiweißkörper angeblich nur die Biuretreaktion gibt und die interessante Eigenschaft besitzt, genuine Eiweißkörper aus ihren Lösungen niederzuschlagen. Durch Fällung mit Essigsäure konnte Ruppel aus diesem Tuberkulinpräparat TO zwei Körper erhalten. Erstens eine durch Essigsäure auch im Ueberschusse fällbare, in Alkalien lösliche phosphorhaltige Verbindung, die ca. 4 Proz. Phosphor enthält; durch Behandeln dieses Essigsäureniederschlags mit 1-proz. Schwefelsäure kann man denselben in zwei Körper aufspalten, in eine Nukleinsäure, die sogenannte Tuberkulinsäure und in das Sulfat eines basischen Produktes, das sogenannte Tuberkulosamin. Während die Tuberkulinsäure, die sich nach Entfernung des basischen Produktes in der Essigsäurefällung noch nachweisen läßt, reichlich Phosphor enthält, wie noch weiter erwähnt werden soll, ist das Tuberkulosamin, welches sich ebenso verhält wie das Protamin Kossels und in den Tuberkelbacillen an die Nukleinsäure gebunden erscheint, phosphorfrei, in warmem Wasser löslich und kann aus der schwefelsäurehaltigen Lösung nach Behandlung derselben mit Barytwasser durch Fällung mit Alkohol als freie Base gewonnen werden. Der Befund eines

Protamins in den Tuberkelbacillen ist deshalb merkwürdig, weil Protamine bisher ausschließlich nur in den Köpfen von Fischspermatozoen mit voller Sicherheit nachgewiesen werden konnten. Der zweite Körper ist eine durch Essigsäure nicht fällbare, gleichfalls phosphorhaltige Substanz, welcher die oben erwähnte eiweißfällende Eigenschaft zukommt, und welche an sich keinerlei Proteinreaktionen liefert, keinen Schwefel enthält und in ihrem ganzen chemischen Verhalten mit den Nukleinsäuren übereinstimmt. Dies ist die freie Tuberkulinsäure oder Tuberkulonukleinsäure; sie enthält 9,2—9,4 Proz. Phosphor und liefert bei längerem Erhitzen ihrer wässerigen Lösung auf dem Wasserbade Spaltungsprodukte, welche aus Nukleinbasen einerseits und aus einer phosphorhaltigen Säure, der Tuberkulothyminsäure, andererseits bestehen. Unter den basischen Spaltungsprodukten lassen sich reichliche Mengen von Guanin neben geringen Mengen von Xanthin und Adenin nachweisen. Neben der Tuberkulothyminsäure fanden Ruppel & Kitashima noch einen einfacher zusammengesetzten, purinartig gebauten, dem Thymin ähnlichen Körper, der in hexagonalen Plättchen kristallisierte und der Träger der Tuberkulinwirkung sein soll, das Tuberkulosin; dasselbe konnte Ruppel sowohl in menschlichen Tuberkelbacillen, wie auch in denen der Rinder und Hühner nachweisen.

Behring & Kitashima prüften die Wirksamkeit der von Ruppel dargestellten Präparate und fanden, daß die Tuberkulinsäure die spezifischen Eigenschaften des Kochschen Tuberkulins in erhöhtem Maße besitzt, eine Tatsache, welche nach Ruppel dadurch an Bedeutung gewinnt, daß Kitashima bei Behring zeigen konnte, daß die spezifische Wirksamkeit der Tuberkulinsäure an die Thyminsäuregruppe dieser Nukleinsäure gebunden ist. Wurde die Tuberkulinsäure in der früher erwähnten Weise auf dem Wasserbade gespalten, so haftete den hierbei erhaltenen basischen Produkten keine, der Thyminsäure dagegen erhöhte spezifische Wirksamkeit an. Der Befund Kitashimas legt nach Ruppel die Annahme nahe, daß die Verschiedenheiten im Verhalten der Nukleinsäure auf die differente Zusammensetzung der im Nukleinsäuremolekül enthaltenen Thymingruppe zurückzuführen sind. Auch dem Tuberkulosamin sind spezifische Wirkungen eigentümlich, so daß es Ruppel wahrscheinlich ist, daß der Tuberkulinsäure und dem Tuberkulosamin eine Atomgruppe gemeinschaftlich ist, welche an sich erst das eigentliche Tuberkulosetoxin darstellt.

Die mit Wasser völlig erschöpften Rückstände der Tuberkelbacillen, also das TR, liefern in Alkalien lösliche und durch Essigsäure fällbare Nukleoproteide; nach der Extraktion mit Alkalien verbleiben in den Bacillen Substanzen, welche hauptsächlich aus Neutralfetten und Wachsarten bestehen; bei der Verseifung derselben erhielt Ruppel neben Glyzerin Palmitinsäure, Stearinsäure, Oelsäure und eine vierte hochschmelzende, nicht näher charakterisierte Säure und zwei Alkohole, von denen der eine bei 79° schmolz und wahrscheinlich Cerylalkohol ($C_{27}H_{56}O$) ist, der andere bei 85° schmolz und dem Myricylalkohol ($C_{30}H_{62}O$) ähnlich war. Nach dem Erschöpfen der Tuberkelbacillen mit Alkohol und Aether verbleiben die äußerst schwer löslichen, von Ruppel zu den „Proteinoiden" gerechneten Eiweißkörper.

Ein Ueberblick über die quantitative Verteilung der angeführten Verbindungen in der Leibessubstanz der Tuberkelbacillen ergibt nach

RUPPELS Untersuchungen folgendes: 100 g scharf getrockneter Tuberkelbacillen bestehen aus 8,5 g Tuberkulinsäure, 24,5 g Nukleoprotamin, 23 g Nukleoproteid, 26,5 g Fett resp. Wachs, 9,2 g Mineralbestandteilen und 8,3 g Proteinoid.

Unabhängig von KOCH hatten in H. BUCHNERS Laboratorium HAHN & BULLING die Tuberkelbacillen nach einer prinzipiell anderen Methode behandelt, nach welcher aus den nativen Bakterien, ähnlich wie aus den Hefezellen mittels der BUCHNERschen Presse die Zellsäfte der Bakterienzellen, von H. BUCHNER als Plasmine bezeichnet, gewonnen werden. Diese Methode, welche die Verarbeitung frischen und feuchten Bakterienmaterials gestattet, ist chemisch weniger eingreifend als die KOCHsche Zertrümmerung getrockneter Bakterien. Das auf diese Weise von BULLING & HAHN aus jungen Tuberkelbacillen gewonnene Tuberculoplasmin zeigte zum Teil die Eigenschaften der meisten anderen Zellsäfte, indem es Wasserstoffsuperoxyd zerlegte; diese katalytische Wirkung ging sowohl beim Erwärmen auf 60° als auch nach Zusatz von Blausäure verloren, erst Luftdurchleiten ließ sie wieder hervortreten. Es scheint auch, daß im Tuberculoplasmin ähnlich wie im Hefepreßsaft ein proteolytisches Ferment enthalten ist. Das Tuberculoplasmin zeigte bei tuberkulösen Meerschweinchen immunisierende Eigenschaften; nach LANDMANN soll es indes nur einen kleinen Teil des Tuberkelgiftes enthalten. Daher vereinigte der letztere das Tuberculoplasmin mit dem aus der Nährlösung gewonnenen Toxin, welches Präparat das LANDMANNsche Original-Tuberkulosetoxin bildet.

Einen von den bisher geschilderten Verfahren, die wirksamen Substanzen der Tuberkelbacillen in Lösung zu bringen, völlig verschiedenen Weg schlugen MUCH & DEYCKE ein, welche den Versuch unternahmen, durch Lecithin, Cholin, Neurin und durch verdünnte organische Säuren die Leibessubstanzen der Tuberkelbacillen in Lösung zu bringen. Bereits BASSENGE hatte Lecithin in 1-proz. wäßriger Aufschwemmung angewandt, um Typhusbacillenantigene in Lösung zu bringen und beobachtet, daß die Typhusbacillen in 1-proz. Lecithinemulsion sofort schrumpften und in einzelne stark lichtbrechende Granula zerfielen; allerdings erweisen sich die Tuberkelbacillenstämme gegenüber Lecithin sehr resistent, und es ist daher nötig, zu ihrer Aufschließung sich sehr hoher Lecithinkonzentrationen zu bedienen. Bessere Resultate als bei der Lecithinaufschließung hatten DEYCKE & MUCH bei Anwendung von Ammoniumbasen, insbesondere von Cholin und Neurin, wobei letzteres wieder viel energischer wirken soll als Cholin; dabei werden die Tuberkelbacillen völlig aufgelöst, vorausgesetzt, daß eine genügend konzentrierte Neurinlösung (25-proz. MERCKsche Lösung) angewandt wird; mit verdünnten Präparaten gelingt die Auflösung nur unvollständig, ebenso bei Nichteinhaltung der optimalen, bei 56° gelegenen Temperatur. Nach SCHLAUDRAFF soll diese Neurinwirkung keine bloße Alkaliwirkung, wie dies JESSEN & RABINOWITSCH annehmen, sondern eine spezifische, dem Neurin zukommende Eigenschaft sein, da weder Ammoniak noch Lauge eine ähnliche intensive lösende Wirkung entfalten. Nach den vorhandenen Angaben*) können zur Bakteriolyse der Tuberkelbacillen neben

*) D. Reichspatent Klasse 30 h, Nr. 229 969 vom 4. I. 1910, zit. nach dem Chem. Zentralblatt, Bd. 1, 442, 1911.

Cholin (Trimethyloxyäthylammoniumhydroxyd $(CH_3)_3C_2H_5ONOH$) und Neurin (Trimethylvinylammoniumhydroxyd $(CH_3)_3C_2H_3NOH$) auch Tetramethylammoniumhydroxyd, Dimethyldiäthylammoniumhydroxyd, Trimethylbenzylammoniumhydroxyd und Benzoylmethoxytrimethylammoniumoxydhydrat Verwendung finden, die erhaltenen Lösungen können in bezug auf die angewandte Bacillenmenge mit Lecithinemulsionen, Cerebron oder ähnlichen Stoffen dann auf bestimmte Konzentrationen eingestellt werden. Dem Neurintuberkulin sollen nach MUCH spezifische immunisierende Eigenschaften ohne die den Tuberkelbacillen eigentümliche Giftwirkung zukommen; indessen muß nach den neueren Angaben von SCHLAUDRAFF wohl bezweifelt werden, daß dem Neurintuberkulin besondere spezifische antigene Eigenschaften innewohnen, zumal die von diesem Autor beobachtete Giftwirkung des Neurintuberkulins im Gegensatze zu der echten Tuberkulinwirkung sowohl bei normalen, als auch bei tuberkulösen Tieren die gleiche ist, so daß dem Neurintuberkulin die bei der Tuberkulinreaktion spezifisch giftig wirkenden Stoffe fehlen; dafür treten bei Meerschweinchen, bei welchen Tieren auf 250—300 g Körpergewicht 0,05—0,1 g als Dosis letalis bei intraperitonealer Applikation angegeben wird, Zeichen schwerer auf Neurinwirkung zurückzuführender Vergiftung ein. Der einzige bisher mit Sicherheit beobachtete antigene Effekt des Neurintuberkulins ist die Fähigkeit desselben, als Antigen bei der BORDET-GENGOUschen Komplementbindungsreaktion zu dienen, sofern als Serum ein Tuberkuloseserum verwendet wird; hier soll die Komplementbindung durch Neurintuberkulin auch nach SCHLAUDRAFF jener mit Alttuberkulin völlig parallel gehen, wobei jedoch das letztere doppelt so stark bindet wie das erstere. Bemerkenswerterweise gab aber das Serum von Tieren (Ziege, Kaninchen, Meerschweinchen), welche mit Neurintuberkulin vorbehandelt waren, mit Neurintuberkulin keine Komplementbindungsreaktion und erwies sich auch im Tierversuche nur von einer sehr undeutlichen immunisatorischen Wirkung, so daß, wie bereits bemerkt, auch hier die Komplementbindungsreaktion nicht als Antigenreaktion angesehen werden kann; Anaphylaxieversuche wie auch Präzipitationsversuche führten zu keinem sicheren Ergebnis.

Erwähnt sei noch, daß JACOBSTHAL*) den Versuch machte, durch fettlösende Mittel die komplementbindende Substanz des Neurintuberkulins aus demselben abzutrennen; doch mißlang dieser Versuch sowohl bei Anwendung von Amylalkohol, Chloroform, Toluol, Aceton und Aether; nur bei Amylalkohol, der jedoch keine scharfe Schichttrennung gestattet und das ganze Neurintuberkulin löste, konnte ein Uebergang des „Antigens“ in die amylalkoholische Lösung festgestellt werden.

3. Gift- und Antigenwirkung fettartiger Stoffe der Tuberkelbacillen.

Die fettähnlichen Bestandteile der Tuberkelbacillen haben in den letzten Jahren dadurch ein erhöhtes Interesse gewonnen, weil eine Reihe von Autoren gerade in ihnen spezifisch-antigene Eigenschaften entdeckt zu haben glaubte; nach einigen sollen sogar nur diese Leibesbestandteile antigen wirken, während das Tuberkulin keine Anti-

*) Zit. nach SCHLAUDRAFF, l. c.

körperbildung hervorzurufen vermag, wie dies z. B. Borissjak, Sieber & Metalnikow angeben. Derartige Angaben erklären sich indessen hauptsächlich durch die Bestimmungsart der scheinbar gebildeten Antikörper und wir müssen von vornherein erwähnen, daß keine einzige Tatsache bisher einwandfrei die Ansicht begründet, daß fettähnliche Stoffe überhaupt, wie auch jene der Tuberkelbacillen, ohne Einschluß eiweißartiger Derivate eine spezifische Antigenwirkung zu erzeugen vermögen. Wohl aber scheinen begründete Angaben vorzuliegen, daß derartigen Stoffen eine spezifische Giftwirkung zukommt, die also hier von der eigentlichen Antigenwirkung zu trennen wäre.

Den Fettstoffen der Tuberkelbacillen wurde seit den ersten Untersuchungen Hammerschlags, der etwa 27 Proz. des Trockengewichtes im Aether-Alkoholextrakt vorfand, schon aus dem Grunde eine größere Aufmerksamkeit zugewendet, weil die Ursache der sogenannten „Säurefestigkeit" der Tuberkelbacillen seit Klebs von vielen Autoren gerade in diesen Stoffen gefunden worden war. Andere Autoren, wie Aronson, Kresling, de Giaxa, Baudran, de Schweinitz & Dorset, Ruppel u. a. fanden teils ähnliche Fettmengen, teils noch höhere Werte, wie z. B. Baudran und de Schweinitz & Dorset, welche 36 bis 40 Proz. der Trockensubstanz der Tuberkelbacillen als aus Fettstoffen bestehend angeben. Dabei handelt es sich stets um ein Gemenge von Fettsäuren, wie Palmitin-, Stearin-, Olein-, Arachin-, Myristin-, Laurinsäure (die letzteren von Bulloch & Macleod beschrieben), Neutralfetten, Fettsäureestern, höheren Alkoholen, wie Cholesterin, ferner Lecithin, Cholin, Lipochromen, und anderen wasserunlöslichen Extraktivstoffen, die nicht näher charakterisiert sind*).

Die hier interessierenden giftig wirkenden Fettkörper des Tuberkelbacillus wurden von zahlreichen Autoren beschrieben, ohne daß es jedoch bisher gelungen wäre, irgendwelche näheren einwandfreien chemischen Charakteristica für diese Körper beizubringen; dabei muß außerdem in Rücksicht gezogen werden, daß in die meist wasserhaltigen Lösungsmittel auch andere als fetthaltige Stoffe übergehen, wobei außerdem, wie verschiedentlich schon betont worden war, der kolloidale Zustand der zu extrahierenden Stoffe die Löslichkeitsverhältnisse untereinander und dem Extraktionsmittel gegenüber beeinflußt. Bereits Hammerschlag fand im Alkoholätherextrakt der Tuberkelbacillen Substanzen, die Kaninchen injiziert, Konvulsionen hervorriefen; Sciolla hat mit Aether aus dem Tuberkelbacillus ein Nervengift und aus der wäßrigen Lösung des Kochschen Tuberkulins einen Stoff ausgezogen, der dem Tuberkulin entgegengesetzt wirkend, die Temperatur herabsetzt und intravenös appliziert Krämpfe erzeugt; das mit Aether behandelte Tuberkulin behält jedoch seine spezifische Wirkung unverändert bei. de Giaxa berichtet, daß der Alkohol- und Aetherextrakt der Tuberkelbacillen von der Haut aus Entzündung und Geschwürsbildung erzeugt; die giftige Substanz soll stickstoffhaltig, wasserunlöslich und aus der alkoholischen Lösung mit den Fettsäuren durch Säuren ausfällbar sein. Hier wäre auch noch eines wasser-, alkohol- und ätherlöslichen, kristallinischen Produktes zu gedenken, welches de Schweinitz &

*) Ausführliche Literatur über die einschlägige chemische Zusammensetzung siehe bei Kruse: Allgemeine Mikrobiologie, Leipzig, Vogel, 1910, S. 74 ff.

Dorset in auf Asparaginlösungen gezüchteten Tuberkelbacillenkulturen und auch im Tuberkulin gefunden haben, und dessen Zusammensetzung $C_7H_{10}O_4$ jener der Terakonsäure entspricht; dieser giftige Körper ruft, subkutan injiziert, bei gesunden Meerschweinchen seröse Exsudate und Lebernekrosen hervor, bei tuberkulösen Tieren soll er schon in Mengen von 0,2 mg den tuberkulösen Prozeß insofern beeinflussen, als die damit vorbehandelten Tiere länger am Leben bleiben. Größeres biologisches Interesse beanspruchen Untersuchungen von Auclair, der aus verschiedenartigen Mikrobenleibern mit Aether Stoffe extrahieren konnte, welche er mit den spezifischen lokalen Reaktionen in ursächlichen Zusammenhang brachte. So soll der Aetherextrakt der Tuberkelbacillen beim Hunde die plastische tuberkulöse Meningitis erzeugen und dasjenige Gift darstellen, welches die Verkäsung herbeiführt, das sogenannte kaseifizierende Gift Auclairs, während der Chloroform- und Alkoholextrakt das sklerosierende Gift enthalten soll; ähnliche Produkte können auch durch Digestion mit Xylol und Benzin aus den Tuberkelbacillen gewonnen werden, während, wie Auclair & Paris zeigen konnten, die entfetteten Tuberkelbacillen bei der Extraktion mit konzentrierter Essigsäure bei 80° ein Produkt liefern, das sogenannte „Bacillenkasein“, welches nur lymphatische, jedoch resorbierbare Knoten in der Lunge erzeugt und dadurch zu Dyspnoë und allgemeiner Abmagerung führt. Die fettähnlichen oder wachsartigen toxischen Körper der Tuberkelbacillen sollen sich namentlich dann bilden, wenn sich die Bacillen langsam entwickeln. Auch C. Sternberg konnte aus eine halbe Stunde lang im strömenden Dampfe sterilisierten Tuberkelbacillen durch Extraktion mit Alkohol, Aether und Chloroform eine toxische Substanz gewinnen, welche bei Meerschweinchen und Kaninchen die pathogene Wirkung lebender Tuberkelbacillen, nämlich Tuberkelknötchen und Tod, zu erzeugen vermochte. Bemerkenswert bleibt es indessen, daß nach Behring gerade der nach sukzessiver Extraktion mit Wasser, 10-proz. Kochsalzlösung, Alkohol und Aether zurückbleibende amorphe, keine lebenden Bacillen mehr enthaltende Rückstand noch Tuberkel hervorzurufen vermag, die allerdings zu keiner Verkäsung und Erweichung führen.

Von der Beobachtung ausgehend, daß die Raupe der Bienenmotte, Galeria melonella, durch Lösen der Wachshüllen der Tuberkelbacillen diese zu zerstören imstande ist, vermutete Metalnikoff, daß der Immunität gegen Tuberkulose ein fermentartiges Agens zugrunde liege, welches die Wachshüllen der Tuberkelbacillen zerstört; Bergell konnte später auch zeigen, daß Exsudat und Eiter, die nach Injektion der Tuberkelbacillen gewonnen werden, bis zu einem gewissen Grade Wachsmembranen aufzulösen vermögen. Metalnikoff versuchte daher mit Tuberkulosewachs Meerschweinchen zu immunisieren, um eine die Hüllen der Tuberkelbacillen lösende Lipase zu gewinnen; diese Immunisierungsversuche, welche nur einen langsameren Verlauf der Tuberkulose bei den vorbehandelten Meerschweinchen erzielten, ohne zu einer Ausheilung zu führen, wurden von Borissjak, Sieber & Metalnikoff an Ziegen und Schafen in ausgedehnten Versuchsreihen neuerdings fortgesetzt und ergaben insofern bemerkenswerte Resultate, als auch diese Autoren in Uebereinstimmung mit anderen noch anzuführenden Beobachtungen in dem Serum der mit Tuberkelwachs vorbehandelten Tiere komplementbindende Substanzen nach-

weisen konnten. Das Tuberkelwachs wurde so gewonnen, daß Tuberkelbacillen in Mengen von 5—200 g (auf Trockensubstanz berechnet) mit Aceton, Methyl- und Aethylalkohol, Petrol- und Schwefeläther, Schwefelkohlenstoff, Toluol, Chloroform extrahiert worden waren. Das durch Extraktion mit Aether und Chloroform erhaltene Tuberkelwachs wurde in Form einer mit steriler Sodalösung hergestellten Emulsion injiziert, und zwar derart, daß auf einmal Mengen, welche nur 0,001—0,002 g Fettwachs enthielten, zur Verwendung gelangten; andererseits wurden auch Tieren die nach Bearbeitung mit den genannten Fettlösungsmitteln entfetteten Tuberkelbacillen beigebracht. Die von den Autoren auf Grund des Ausfalls der Komplementbindungsreaktion gezogenen Schlüsse besagen, daß als beste Antigene zur Gewinnung antituberkulöser Antikörper Tuberkelwachs, entfettete Tuberkelbacillenkörper und Lecithin dienen können, und zwar sowohl vereinzelt als auch im Gemisch mit anderen Substanzen, wobei jedoch die Kombination mit Tuberkulin ungünstig ist, da Tuberkulin keine Antikörperbildung hervorruft, ja sogar auf dieselbe hemmend wirkt; bei Immunisation mit Tuberkelwachs und entfetteten Tuberkelbacillen entstanden Antikörper nicht nur gegen Tuberkelwachs, sondern auch gegen lebende und tote Tuberkelbacillen. Schon nach dem eingangs Erwähnten muß es fraglich erscheinen, ob diese auf Grund des Ausfalles der Komplementbindungsreaktion gezogenen Schlüsse in bezug auf eine spezifische Antigenwirkung berechtigt sind; der Umstand, daß auch bei der Immunisation mit Lecithin ganz analoge „Antikörper", welche sowohl gegen Tuberkelwachs, Tuberkelbacillen, wie entfettete Tuberkelbacillenkörper wirken, spricht schon an sich gegen die Spezifizität derartiger Antigene und verweist die entstandenen vermeintlichen Immunkörper in die Gruppe unspezifischer Kolloidkomplexe, welche durch die Vorbehandlung in der Blutbahn auftreten und die Komplementbindungsreaktion beeinflussen. In diese Richtung weist auch eine zweite bei der spezifischen Antigenwirkung ungewöhnliche Tatsache, daß diese „Antikörper" nicht nur bei subkutaner Injektion von Tuberkelwachs und entfetteten Tuberkelbacillen, sondern auch bei peroraler Verfütterung derselben produziert werden.

Unabhängig von den Untersuchungen Metalnikoffs verfolgten Deycke Pascha & Reschad Bey das Ziel, mit Fettkörpern des Tuberkelbacillus Schutzkörper zu erhalten. Sie stellten zunächst aus der Leibessubstanz der aus einem schweren Leprafall gezüchteten Streptothrixart Actinomyces oder Streptothrix leproides, durch Aetherextraktion einen von ihnen als Nastin bezeichneten Fettkörper dar, der, als Antigen angewendet, insbesondere lepröse Prozesse günstig beeinflussen soll; ebenso konnten sie mit demselben Streptothrixnastin, welches das Glycerid einer hochmolekularen Fettsäure darstellt, Kaninchen und Meerschweinchen gegen lebende Tuberkelbacillen immunisieren. Später stellte Deycke auch aus dem Fettstoffgemisch der Tuberkelbacillen einen analogen Körper, das sogenannte Tuberculonastin dar, welches merkwürdigerweise in einer Lösung von Benzoylchlorid, das von Deycke als Lösungsmittel für die Fettstoffe der säurefesten Bacillen empfohlen wird, sich am wirksamsten erweisen soll; es stellt ein neutrales Fett dar, dessen Schmelzpunkt zwischen 48 und 51° gelegen ist. Die von Much, sowie von Much & Kleinschmidt mit Nastin an Leprösen und Tuberkulösen

unternommenen Immunisierungsversuche ergaben, daß mit diesem Produkte die Sera der Vorbehandelten Komplementbindungsreaktion zeigten, daß dagegen Sera unvorbehandelter Lepröser nicht reagierten; KLEINSCHMIDT erhielt auch bei Tuberkulosen, welche er mit Oleum chaulmoogra vorbehandelte, Komplementbindung, wenn das Oel bei der Reaktion des Serums angewandt wurde; indessen gelang es KLEINSCHMIDT nicht, nach Vorbehandlung von Kaninchen mit Nastin oder Chaulmoograöl Antikörper zu erhalten. Endlich wäre noch zu erwähnen, daß auch CITRON & KLINKERT mit dem von RUPPEL erzeugten Tuberkuloseserum Komplementbindung nach Zusatz des Alkoholextraktes aus Tuberkelbacillen erzielten.

d) Die aus Typhusbacillen dargestellten Antigene.

Die Antigene der Typhusbacillen können in mancher Hinsicht als Paradigma für die analogen Produkte ähnlicher Bakterien, wie der Coli-, Cholerabakterien dienen, insbesondere soweit es sich um die agglutinogenen und präzipitinogenen Leibesbestandteile handelt, welche sich bei allen diesen und vielen anderen Bakterienarten durch einfache Extraktion schon mit indifferenten Flüssigkeiten, wie z. B. 1-proz. Kochsalzlösung, extrahieren lassen. Ueber die chemische Natur dieser agglutinogen und präzipitinogen wirkenden Bakterienprodukte läßt sich nur so viel aussagen, daß sie den verschiedensten Eiweißabbaustufen anzugehören scheinen und sowohl Albumosen-, Pepton-, vielleicht auch Peptidcharakter tragen, als auch höher molekularen, noch durch Hitzeeinwirkung beeinflußbaren Eiweißkörpern anzugehören scheinen. Dafür sprechen die Beobachtungen von JOOS, daß auf 62° erhitzte Typhusbacillen andere Immunkörper erzeugen als die unerhitzten Bakterien, indem die durch letztere erzeugten Agglutinine eine beschränktere Agglutinationsfähigkeit aufweisen als die mit erhitzten Bakterien gewonnenen Agglutinine, welche auch mit erwärmten Bakterien unter Agglutination zu reagieren vermögen; ähnliche Befunde konnte auch SCHELLER erheben. Auch die Agglutinierbarkeit der Bakterien scheint nach NEISSER & FRIEDEMANN und PORGES von der Menge der in den Bakterien enthaltenen reaktionsfähigen Eiweißkörper direkt abhängig zu sein.

Aehnlich kommen auch die Zustandsänderungen bei den agglutinogenen und präzipitinogenen Bakterienextrakten zum Ausdrucke; die Einwirkung der Wärme hat auch hier in weiten Grenzen eine Aenderung der physikalisch-chemischen Beschaffenheit der extrahierten Eiweißkörper zur Folge, welche sich entsprechend den Befunden von PICK, KRAUS & JOACHIM, OBERMAYER & PICK in einer jeweiligen Aenderung der antigenen Eigenschaften dieser Körper ausprägt. Nach PALTAUF dürfte wohl auch in der Hauptsache dieser jeweilige Zustand des Bakterieneiweißes für die Entfaltung der agglutinogenen resp. präzipitinogenen Eigenschaften maßgebend sein. Besonders hervorgehoben muß jedoch werden, daß gerade die Agglutinogene gegen die verschiedensten Eingriffe ungemein resistent sind, was schon daraus hervorgeht, daß die mannigfachsten Antiseptica, wie Chloroform, Thymol, Toluol, Phenol, Aether, Sublimat und Formol*) zu Konservierungszwecken mit Erfolg angewendet werden

*) KRUSE (l. c., S. 1099) gibt an, daß SELTER in dessen Laboratorium gefunden hatte, daß Formalinzusatz zu Typhusbacillenkulturen in Form des FICKERschen Typhusdiagnostikums die Agglutinierbarkeit der Bacillen in gewissem Grade beeinträchtigt.

konnten, und daß selbst flüssige, allerdings wasserfreie Salzsäure, welche P. Bergell und Fr. Mayer zur Aufspaltung der Bakterien zu Extraktionszwecken verwendeten, die Antigene der Typhusbacillen nicht zu zerstören vermochte. Wie sehr die Resistenz der Antigene in Parallele läuft mit den Aenderungen der Eiweißkörper der Bakterienleiber, läßt sich auch daran bequem zeigen, daß die Antigene der Mikroorganismen, ähnlich wie Eiweißkörper, im trockenen Zustande sehr hohe Hitzegrade (bis 120°) ohne Aenderung ihrer physiologischen Merkmale vertragen (Löffler), während sie im feuchten Zustande schon bei bedeutend niedrigeren Temperaturen ihre immunisatorischen Fähigkeiten rasch einbüßen. So konnten Friedberger & Moreschi nachweisen, daß die Art der Abtötung der Bakterien vor der Schutzimpfung für die Produktion der Antigene bedeutungsvoll ist. Durch intravenöse Injektion minimalster Dosen (Bruchteile von $^1/_{100}$ Oese) von Cholera- und Typhuskulturen, die bei 60° abgetötet worden waren, gelingt es bereits, hohe bakterizide Titer und hohe Agglutinationswerte zu erzielen, ebenso durch trockene und auf 120° erhitzte Bakterien. Durch Erhitzen der Bakterien in feuchtem Zustande über 100° oder durch Erhitzen im trockenen Zustande auf 150° werden die antigenen Gruppen, namentlich die agglutinogenen, erheblich geschädigt, eventuell vernichtet. Die Abtötung der Bakterien durch Chloroform soll die Agglutinogene schädigen; dieselben sollen jedoch durch nachträgliche Autolyse bei 37° wieder wirksam werden. Die lysinogenen Gruppen werden dagegen bei der Abtötung der Bakterien durch Chloroform nur unbedeutend geschädigt. Es wäre naheliegend, anzunehmen, daß die schädigende Wirkung des Chloroforms für die Agglutinogene in irgendeinem Zusammenhange stehen könnte mit der Bedeutung der Lipoide für diese Art der Antigenwirkung; es sei in diesem Zusammenhange daran erinnert, daß Pick & Schwarz nach Immunisierung mit Typhusbacillen, welche im käuflichen Ovolecithin suspendiert worden waren, stark wirkende Agglutininsera erhielten, welche die Typhuslecithinemulsionen kräftig ausflockten. Die große Resistenz der Agglutinogene wird auch dadurch illustriert, daß die Einwirkung des von Uhlenhuth eingeführten Antiformins in 2-proz. Lösung durch einen Zeitraum bis zu einer Stunde, nach welcher Zeit sämtliche Bakteriengifte zerstört werden, die Agglutinogene nicht wesentlich ändert. Auch nach Carega wirkt das durch Extraktion junger Bouillonkulturen mit verdünnter Kalilauge hergestellte „Nukleoalbumin" selbst nach dem Kochen noch agglutinogen, jedoch nicht mehr giftig. Mehrmaliges Gefrierenlassen und Wiederauftauen der bei 60° abgetöteten Bakterien verursacht keine Veränderung ihrer Wirksamkeit bei der Antikörperbildung.

Wenn über die Natur der Agglutinogene und Präzipitinogene der Bakterienzellleiber und der aus diesen gewonnenen zellfreien Extrakte und Nährfiltrate, über die allein einzelne chemische Untersuchungen vorliegen, während über die bakteriziden Antigene und die Lysinogene solche nahezu völlig ausstehen, keine einheitliche und endgültige Entscheidung zu treffen ist, so dürfte das aller Wahrscheinlichkeit nach daran liegen, daß es sich eben nicht um eine einzige Eiweißsubstanz der Bakterienzelle handelt, sondern daß entsprechend dem jeweiligen Stoffwechselzustande verschiedene Eiweißkörper resp. Eiweißspal-

tungsprodukte agglutinogen oder präzipitinogen zu wirken vermögen. Dabei möge darauf hingewiesen werden, daß wegen der in den Bakterienkulturen nahezu ausschließlich vorhandenen trypsinähnlichen Fermente insbesondere die durch trypsinartigen, bei neutraler oder alkalischer Reaktion verlaufenden Eiweißabbau entstehenden Spaltungsprodukte in Betracht kommen, die sich ja nach den Untersuchungen von Obermayer & Pick im Gegensatze zu den peptischen Eiweißabkömmlingen auch als Eiweißpräzipitinogene erwiesen haben. Es darf daher nicht wunder nehmen, wenn verschiedene Untersucher bezüglich der Charakterisierung der Agglutinogene zu verschiedenen Resultaten kamen, da ja nach Pick die verschiedenen Kulturbedingungen einer und derselben Kultur für den chemischen Charakter der Agglutinogene und Präzipitinogene bestimmend sein können. Charakteristisch ist in dieser Hinsicht das Verhalten alter und junger Typhusbacillenkulturen. In den ersteren ist der Hauptteil der präzipitablen Substanz entsprechend der weiter vorgeschrittenen proteolytischen Spaltung nicht mehr an mit Ammonsulfat aussalzbare Albumosen, sondern an weitere, die Biuretreaktion nicht mehr aufweisende, wohl aber mit Millon reagierende Eiweißspaltungsprodukte geknüpft, in den letzteren dagegen scheinen die aussalzbaren Albumosen mit allen typischen Reaktionen einen großen Teil der unter Präzipitatbildung reagierenden Substanzen darzustellen. Aehnlich spricht auch die verschiedene Alkohollöslichkeit der reagierenden Körper für deren Mannigfaltigkeit. So sei darauf hingewiesen, daß aus alten Typhusbacillenkulturen oder aus älteren Agarkulturen gewonnene Präzipitinogene sich nach Winterberg und später E. P. Pick durch Fällung mit 95-proz. Alkohol niederschlagen lassen, während die aus jungen Agarkulturen gewonnenen präzipitinogenen Extrakte ein anderes Verhalten aufweisen, indem die hier spezifisch reagierenden Körper zum großen Teile aus alkohollöslichen Substanzen bestehen. So fand Nicolle, daß die agglutinable Substanz der Typhusbacillen durch Behandlung der getrockneten Bacillen mit absolutem Alkohol und Aether in Lösung ging, und auch Pick konnte die präzipitable, in den Kochsalzextrakten junger Typhusagarkulturen enthaltene Substanz, das Koagulin K, durch 95-proz. Alkohol in Lösung bringen; eine antigene Wirkung dieser durch Lösung in konzentriertem Alkohol gereinigten präzipitablen Substanz ließ sich jedoch nicht nachweisen. Dagegen gelang es Levaditi & Mutermilch bei Anwendung von verdünnterem 85-proz. Alkohol, welcher zweifellos auch Eiweißkörper in erheblicher Menge in Lösung zu halten vermag, Extrakte aus Bakterien zu erhalten, welche Agglutinine, Lysine, Tropine und komplementbindende Antikörper bei der Immunisierung erzeugten.

Das von Pick aus Kochsalzextrakten etwa drei Tage alter Typhusagarkulturen dargestellte Bakterienkoagulin B erwies sich nach Filtration durch Pukallsche Tonfilter scheinbar als frei von Eiweiß in dem Sinne, daß die Lösung, welche mit Typhusimmunserum unter Ausflockung gut reagierte, keine Biuretreaktion aufwies, meist auch keine Millonsche Reaktion zeigte und mit den meisten Alkaloidreagentien, wie z. B. mit Phosphorwolframsäure, Jodquecksilberkalium und Salzsäure, Gerbsäure, Pikrinsäure, Uranacetat keine Fällungen bot; die Reaktion nach Molisch verlief negativ, 95-proz. Alkohol erzeugte keinen Niederschlag. Nur mit Bleizucker im Ueber-

schusse ergab sich ein flockiger Niederschlag, der mit Wasser biuretfrei gewaschen, mit schwacher Soda digeriert und nach Filtration von dem ungelösten Anteile im Pergamentschlauch dialysiert wurde; die wirksame Substanz dialysiert nicht. Der durch Eindampfen am Wasserbade gewonnene Trockenrückstand lieferte beim Verbrennen am Platinblech den für stickstoffhaltige Eiweißderivate charakteristischen Geruch nach sublimierendem Leucin. Entsprechend der wohl einfacheren Zusammensetzung zeigen sich auch die in ähnlicher Weise gereinigten Bakterienkoaguline „A" (das durch Alkoholfällung aus filtrierten Typhusbouillonkulturen gewonnene Präparat) und „K" (das aus Kochsalzextrakten der Typhusagarkulturen dargestellte Präparat) sowohl gegen Hitzeeinwirkung, sei es bei Anwesenheit von Säure oder Alkali, als auch gegen Einwirkung von Alkohol oder Aether resistent und erfahren auch selbst durch länger dauernde Verdauung mit Pepsin-Salzsäure oder Trypsin-Soda keine augenfällige Aenderung ihrer Wirksamkeit.

Die aus älteren (ca. 14 Tage alten) Agarkulturen gewonnenen Kochsalzextrakte, die ebenfalls Bakterienkoaguline enthielten, gaben dagegen die meisten typischen Eiweißreaktionen, wie sie sonst die Bakterienzerfallsprodukte liefern, also sowohl die Biuret- und die Millonsche Reaktion als auch die Fällbarkeit mit Alkaloidreagentien; zuweilen konnten auch P-haltige Präparate gewonnen werden.

Von Wichtigkeit scheint es indessen, daß gerade mit den gereinigten und scheinbar eiweißfreien, alkohollöslichen Koagulinen keine sichere Antigenwirkung zu erzielen war, während die Präzipitinwirkung in vitro leicht erfolgte; das gleiche Verhalten zeigten auch die durch Trypsinverdauung gewonnenen Präparate Picks, welche in bezug auf Agglutinierbarkeit und Präzipitierbarkeit sich durchaus trypsinfest erwiesen, wie auch die bei der Trypsinverdauung von anderen Eiweißkörpern zurückgebliebenen trypsinfesten Abbauprodukte nach den Untersuchungen von Obermayer & Pick mit präzipitierenden Immunseren spezifisch zu reagieren imstande sind. Doch hatten derartige aus Typhusbacillen oder deren Extrakten durch Trypsinverdauung gewonnene biuretfreie Körper ihre antigenen Eigenschaften scheinbar völlig eingebüßt. Derartige Befunde deuten, wie Pick hervorhebt, dahin, daß die Eigenschaften, Immunkörper im Organismus zu erzeugen und das Phänomen der spezifischen Agglutination oder Präzipitation in vitro hervorzurufen, sich miteinander nicht völlig decken.

Die Resistenz der Agglutinogene und Präzipitinogene gegen verdauende Fermente bildet die Grundlage von eingehenden Untersuchungen von Gottstein & Matthes, welche durch künstliche Verdauung die in den Typhus-Bakterienleibern vorhandenen Giftsubstanzen in Freiheit zu setzen versuchten, indem sie dieselben, in Analogie mit dem intravitalen Zerfallsprozeß, von dem sie einhüllenden Eiweiß durch Verdauung befreiten. 18-stündige Agarkulturen in Kolleschen Flachkolben wurden mit 50—60 ccm destillierten Wassers per Kolben aufgeschwemmt, hierauf durch 18—20-stündige Chloroformbehandlung abgetötet, mit konzentrierter Salzsäure bis zur Konzentration von 0,25—0,4 Proz. und mit 1,5—2 g Pepsinum sicc. solub. Merck oder einem frisch aus Schweinemagen dargestellten Pepsin versetzt und in den Brutschrank bei 37° eingestellt, wobei nach 6—8 Stunden und

nochmals nach 24 Stunden ein Zusatz von 0,5—1,0 g Pepsin erfolgt. Nach 3—4-tägiger Verdauung wurde das Verdauungsgemisch zentrifugiert, durch Berkefeldfilter filtriert, mit 3-proz. Sodalösung neutralisiert bis die Reaktion auf freie Salzsäure gegen Kongopapier verschwindet, Lackmuspapier aber noch Rotfärbung zeigt und im Vakuum bei 37° eingedampft. Die resultierende zähe, klebrige, hygroskopische Masse, die nur schwache Biuretreaktion gab, wurde in 0,5-proz. Karbolsäure gelöst und in 3—6-proz. keimfreien Lösungen verwendet. Dieses von Gottstein Typhusfermotoxin genannte Präparat erwies sich sowohl bei intravenöser, intraperitonealer als auch subkutaner Injektion für Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen giftig, erzeugte bei Kaninchen eine vorübergehende Leukopenie und schützte vorbehandelte Tiere gegen tödliche Dosen von lebenden Typhusbacillen. Das Präparat hatte jedoch keine bakteriolytischen oder bakteriotropen Wirkungen. Der Pepsinverdauungsrest der nicht verdauten Bacillen wurde durch sorgfältiges Auswaschen und nachheriges Eindampfen im Vakuum bei 37° als teils schüppchenförmige, teils pulverige, hygroskopische Masse gewonnen und zeigte, im Wasser aufgeschwemmt, ebenfalls Giftigkeit; auch die mit diesem Präparate vorbehandelten Meerschweinchen konnten gegen die Infektion mit Typhusbacillen eine aktive Immunität erlangen, doch war dieselbe im Gegensatz zu der durch Fermotoxin erzielten eine meist bakteriolytische.

Den Pepsinverdauungsversuchen analog wurden Trypsinverdauungsversuche der Agar-Typhuskulturen angestellt; virulente Kulturen wurden in sterilem Wasser (6 Kolleschalen in 600 ccm H_2O) aufgeschwemmt, dann mit Chloroform abgetötet, nach 24 Stunden schwach mit Soda alkalisiert und mit 2 g Trypsin. sicc. Merck versetzt; nach 4 Stunden wurde abermals 1 g Trypsin noch zugefügt. Die nach 9-stündiger Verdauung erhaltene Flüssigkeit wurde zentrifugiert, keimfrei filtriert und im Vakuum bei niederer Temperatur eingedampft; 2,98 g der Trockensubstanz wurden in 50 ccm 0,5-proz. Karbolsäure gelöst. Auch diese Flüssigkeit erwies sich toxisch für Meerschweinchen und Kaninchen; die damit vorbehandelten Meerschweinchen erlangten eine rein bakteriolytische Immunität.

Bemerkenswert erscheint es, daß die durch die Pepsinverdauung entstandenen löslichen Produkte scheinbar nur eine antitoxische Immunität, aber keine bakterizide auszulösen vermögen, während die durch Pepsin-HCl unangreifbaren Zellreste, sowie die Trypsinverdauungsprodukte auch eine bakteriolytische Immunität erzeugen können. Es wäre von großem Interesse gewesen, ob auch die agglutinogenen und präzipitinogenen Substanzen sich auf diesem Wege von den lysinogenen trennen lassen; auf chemischem Wege scheint bisher eine derartige Trennung nicht einwandfrei gelungen zu sein. Wohl geben Brieger & Schütze an, daß ein von ihnen aus Typhusbacillen durch Schüttelextraktion mit neutralisierter, gesättigter Ammonsulfatlösung gewonnenes Präparat, welches mit Millons Reagens reagierte, durch Ammonsulfat aussalzbar und mit Alkohol fällbar war, agglutinogen wirkte und nicht bakterizide Immunität zu erzeugen vermochte; indes zeigt sich, daß ein im Wesen ähnliches, von Schülern Briegers, Bassenge und Mayer, aus Typhusbacillen gewonnenes Präparat neben agglutinogenen Eigenschaften auch inten-

sive lysinogene zu entfalten vermochte. Auch der Befund von Brieger & Mayer, daß ein auf oben erwähnte Art aus Typhusbacillen gewonnenes Präparat nur Agglutinine und nicht Präzipitine liefere, scheint mehr in der verschiedenen Empfindlichkeit des Organismus gegenüber diesen beiden in der immunisierenden Lösung ungleich verteilten Antigenen seinen Grund zu haben als in einer scharfen Scheidung zwischen Agglutinogen und Präzipitinogen des Bakterieneiweißextraktes; überdies konnten Kraus & Joachim mit dem Briegerschen Präparate sowohl agglutinogene als auch präzipitinogene Wirkungen erzielen, wenn auch die Präzipitinwirkung hauptsächlich auf die Kochsalzauszüge der Bakterien nachweisbar war. Doch können begreiflicherweise derartige Versuche bei der großen Empfindlichkeit des Organismus gegen Antigene über die Identität oder Verschiedenheit der agglutinogenen und präzipitinogenen Leibessubstanzen wohl kaum eine sichere Entscheidung herbeiführen. (Ueber die Beziehungen der Agglutination und Präzipitation siehe Paltaufs Artikel in diesem Handbuche.)

In analoger Weise wie bei den Typhusbacillen wurden die antigen wirkenden Körper auch bei den Coli- und Cholerastämmen untersucht; doch sind unsere Kenntnisse über die chemische Beschaffenheit dieser Stoffe noch mangelhafter als über jene der Typhusbacillen und können demnach hier übergangen werden.

e) Bakteriengifte zweifelhaften Antigencharakters.

1. Ptomaine und Aporrhegmen.

Als Vorläufer der Toxine kam in der Entwickelung der Lehre von den Giften gewissen basischen Produkten, insbesondere durch die Untersuchungen von Selmi, Gautier, Pouchet, Griffiths, Brieger und Nencki eine große Rolle zu; spätere Untersuchungen zeigten allerdings, daß die meisten dieser zum Teil chemisch wohlcharakterisierten Körper für den menschlichen und tierischen Organismus recht harmlos seien und mit den echten Toxinen nichts gemein haben, außer der Eigenschaft, durch die Lebenstätigkeit der Bakterien erzeugt worden zu sein. Während jedoch die Toxine zumeist als Reaktionsprodukte der Bakterienzelle selbst anzusehen sind, scheinen diese als Ptomaine und Leukomaine bezeichneten Basen erst durch die Einwirkung der Bakterien auf das ihnen dargereichte Nährsubstrat, insbesondere auf Eiweißkörper und deren Spaltungsprodukte, sowie auf fettartige Körper entstanden zu sein. Dabei handelt es sich in der Regel um Umwandlung der durch proteolytische Bakterienfermente aus den Eiweißkörpern gebildeten Amino- oder Diaminosäuren, welche durch einfache CO_2-Abspaltung in die entsprechenden Basen überführt werden; daher sind die letzteren regelmäßig bei der Fäulnis eiweißhaltiger Substrate vorzufinden. Hierher gehören Methylamin, wahrscheinlich aus der Aminoessigsäure, Aethylamin aus Alanin, Tetramethylendiamin oder Putrescin nach Ellinger aus Ornithin (Diaminovaleriansäure) resp. Arginin und Pentamethylendiamin oder Cadaverin nach demselben Forscher aus dem Lysin (Diaminocapronsäure) durch CO_2-Abspaltung entstanden; alle diese Körper besitzen jedoch keinerlei Giftwirkung. Haben diese Basen an sich auch bisher kein größeres, toxikologisches Interesse, so gewannen sie in neuerer Zeit dadurch

an Bedeutung, weil manche von ihren Verwandten, die man bei dem physiologischen und pathologischen Abbau des Eiweißes im Tier- und Pflanzenorganismus, wie auch bei bakterieller Spaltung kennen lernte, interessanterweise die Muttersubstanzen für giftige Alkaloide abzugeben scheinen, wie dies die Untersuchungen von PICTET, SCHULTZE, WINTERSTEIN, TRIER und ENGELAND wahrscheinlich machen. Endlich hat sich insbesondere durch die Arbeiten von DALE und seinen Mitarbeitern, sowie von KUTSCHER & ACKERMANN zeigen lassen, daß gerade die durch die bakterielle Zersetzung gebildeten basischen Produkte der aromatischen und heterozyklischen Aminosäuren, wie das aus dem Tyrosin durch CO_2-Abspaltung entstandene p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin) und das aus dem Histidin in gleicher Weise gebildete β-Imidazolyläthylamin (Histamin) — beide häufige Eiweißspaltungsprodukte — bei Einführung in die Blutbahn höchst giftige Eigenschaften entfalten. Eine Uebersicht der bisher bekannten, aus den Aminosäuren des Eiweißes durch pflanzliche und tierische Organismen gebildeten, zumeist basischen Bruchstücke, welche früher als Produkte der Eiweißfäulnis teilweise unter den Ptomainbegriff fielen und neuerdings von ACKERMANN & KUTSCHER mit dem Namen „Aporrhegma“ bezeichnet werden, gibt die folgende, einer Arbeit von ACKERMANN & KUTSCHER entnommene Tabelle wieder:

Tabelle VII.

Aminosäure	Aporrhegma	Methyliertes Aporrhegma	Methylierte Aminosäure
Histidin	Imidazolyläthylamin Imidazolpropionsäure		
Arginin	Ornithin Agmatin Tetramethylendiamin δ-Aminovaleriansäure	Tetramethylputrescin	
Lysin	Pentamethylendiamin		
Glutaminsäure	γ-Aminobuttersäure	γ-Butyrobetain	
Asparaginsäure	β-Alanin Bernsteinsäure		
Glykokoll	Methylamin (?)		Glycocollbetain
Leucin	Isoamylamin Isovaleriansäure		
Prolin	Pyrrolidin	N-Methyl-Pyrrolin (Rohnikotin)	Stachydrin
Phenylalanin	Phenyläthylamin Phenylessigsäure Phenylproprionsäure		
Tyrosin	p-Oxyphenyläthylamin p-Oxyphenylessigsäure p-Oxyphenylproprionsäure	Hordenin	Surinamin
Tryptophan	Indol, Skatol, Indolpropionsäure, Indolessigsäure		

Von den zu den Ptomainen gerechneten bakteriellen Spaltungsprodukten fettartiger Körper wäre hier noch das Cholin oder Trimethyloxyäthylammoniumhydroxyd $(CH_3)_3 \cdot C_2H_5O \cdot N \cdot OH$ zu nennen,

welches wohl hauptsächlich durch die Spaltung des Lecithins entsteht, jedoch auch, wie Ackermann & Kutscher es für möglich halten, durch Reduktion des aus den Aminosäuren stammenden Betains entstanden sein kann.

2. Sepsin.

Von den Produkten der bakteriellen Fäulnis hat insbesondere dasjenige die größte Aufmerksamkeit erregt, welches als der Träger der eigentlichen Giftwirkung der Faulflüssigkeiten gelten konnte. Ueberblickt man die zahlreichen Arbeiten, welche seit Panum, Bergmann, Schmiedeberg bis auf die jüngsten Untersuchungen von Faust und Heubner & Fornet diesem giftigen Prinzip gewidmet worden sind, so gelangt man wohl zu dem Schlusse, daß durchaus nicht einheitliche und dieselben Substanzen den verschiedenen Autoren vorlagen, daß vielmehr die einen wahrscheinlich kolloidale giftige Körper in der Hand hatten, welche vielleicht den Bakterienproteinen nahestehen, während die anderen eher einfach zusammengesetzten, basischen, giftig wirkenden Eiweißspaltungsprodukten nicht toxischer Natur begegneten, die durch bakterielle Fäulnis des Nährsubstrates entstanden sind.

α) Panums Untersuchungen über das „putride Gift“.

Der erste, welcher für dieses, in den Faulflüssigkeiten mannigfachster Provenienz von altersher vielfach gesuchte Gift, von den älteren Autoren „putrides Gift“ genannt, physikalisch-chemische Charakteristika zu gewinnen suchte, war Panum. Derselbe stellte das Gift aus faulenden Aufgüssen von Hundefleisch, Hirn- und Bindegewebe, sowie aus Aufschwemmungen von Dickdarminhalt und Stühlen in der Weise her, daß er diese Extrakte durch doppelte Lagen von Filtrierpapier unter negativem Druck völlig klar filtrierte, nach mehrstündigem Kochen auf dem Wasserbade zur Trockene eindampfte und den Trockenrückstand mit kaltem und heißem Alkohol auszog; die aus den alkoholischen Extrakten gewonnenen Trockenrückstände wurden mit kochendem Wasser aufgenommen und diese heiß filtrierte Lösung stellte das Gift dar, von dem 32 ccm mit 12 mg Trockensubstanz genügten, um bei einem kleinen Hunde nach intravenöser Injektion binnen wenigen Stunden Brechbewegungen, Stuhlzwang, Sehnenkrämpfe, Sträuben der Haare und kollapsähnlichen Kräfteverfall herbeizuführen; neben nervösen Störungen ist für die Vergiftung beim Fleischfresser insbesondere die hämorrhagische Entzündung der Magendarmschleimhaut charakteristisch, die wohl auch neben Erbrechen die Entleerung zuerst flüssiger, dann blutiger Stühle bedingt. Fornet & Heubner heben hervor, daß für den bei der Sepsinvergiftung charakteristischen Sektionsbefund nicht einfach die Hyperämie der Darmschleimhaut genüge, sondern, wie bei der typischen Kapillarvergiftung, die Schleimhaut des Duodenums bis weit in das Jejunum eine gleichmäßige, tiefdunkelrote Farbe und gleichzeitig hochgradige Schwellung, ähnlich einem schönen roten Samt, zeigen müsse. Eine konzentrierte Lösung der klar filtrierten, jedoch nicht weiter behandelten Extraktionsflüssigkeit Panums tötete einen kleinen Hund binnen 6 Stunden. Selbst 11-stündiges Kochen war nur imstande, das Gift abzuschwächen, nicht aber zu zerstören; doch scheint es nach Panum von den beim Kochen der Faulflüssigkeiten abge-

schiedenen Eiweißkörpern adsorbiert zu werden und den letzteren Giftwirkungen zu verleihen; auch BERGMANN konnte später feststellen, daß das in PASTEURschen Nährlösungen (Zucker-Weinsäure-Salzlösungen) gebildete putride Gift zum größten Teile an den Bakterienzellen haftete und nach Entfernung der letzteren durch Filtration durch Kohle oder Tonzellen oder Sedimentierung aus den Lösungen zu entfernen war, während der Bakterienbodensatz giftig blieb. Indes konnte BERGMANN feststellen, daß das Gift bei der Dialyse sich als teilweise diffusionsfähig und bei der Behandlung mit Alkohol auch partiell alkohollöslich erwies; ein großer Teil des Giftes wird jedoch durch Alkohol gefällt.

β) Darstellung des Sepsins nach Bergmann und Schmiedeberg.

Die von BERGMANN im Vereine mit SCHMIEDEBERG aus der Hefefaulflüssigkeit versuchte Reindarstellung des Giftes fand in der Weise statt, daß das alkalisierte Dialysat mit Sublimat gefällt, der erzeugte Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt und die vom Schwefelquecksilber abfiltrierte und nach dem Verjagen von Schwefelwasserstoff mit kohlensaurem Silber von der Salzsäure befreite Lösung abermals durch Schwefelwasserstoff von dem überschüssigen Silber gereinigt und das klare, alkalisch reagierende Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft wurde. Der in Alkohol gelöste Trockenrückstand wurde mit schwefelsäurehaltigem Alkohol versetzt, wobei das „schwefelsaure Sepsin“ in Form feinster Kristallnadeln ausfiel; 0,01 g dieser Substanz genügten, um beim Hunde die Erscheinungen der putriden Intoxikation herbeizuführen. Doch unterschied sich die Wirkung dieses gereinigten Präparates insofern von der Ausgangsflüssigkeit, als das gereinigte Gift eine bei weitem mildere und rascher vorübergehende Vergiftung herbeiführte; mitunter erwiesen sich die isolierten Kristalle als völlig wirkungslos.

γ) Darstellung des Sepsins nach Faust.

Die Untersuchungen BERGMANNS & SCHMIEDEBERGS fanden durch die Arbeiten von FAUST eine Fortsetzung und insofern einen Abschluß, als es FAUST zweifellos nachzuweisen gelang, daß das kristallisierte Sepsinsulfat in innigen Beziehungen zu den früher erwähnten Fäulnisbasen, insbesondere zu dem Cadaverin steht. Der Darstellungsgang des kristallisierten Sepsins schließt sich eng an die von BERGMANN & SCHMIEDEBERG eingeschlagene Methodik an. 5 kg gewaschener Preßhefe werden mit 3—3$^1/_2$ Liter Wasser übergossen und 4 Wochen faulen gelassen. Die Giftigkeit des Ausgangsmaterials wird derart geprüft, daß 20 ccm der durch Papier filtrierten Flüssigkeit einem Hunde von 6—8 kg Körpergewicht langsam in die Vena saphena injiziert werden, worauf der Tod des Tieres innerhalb 12 Stunden unter charakteristischen Erscheinungen eintritt. Hat die Flüssigkeit den wirksamsten Grad erreicht, so wird dialysiert. Eine eventuell nötige Filtration erreicht man leicht durch Zusatz von Chlorcalcium und einer Sodalösung. Das Dialysat ist zunächst schwach oder überhaupt nicht wirksam; läßt man dasselbe bei Sommertemperatur etwa zwei Wochen stehen, so trübt sich dasselbe durch reichliche Pilzwucherung und ist dann beim Tierversuch annähernd so giftig, wie das Ausgangsmaterial. Das wirksame Dialysat wird

nunmehr mit Salzsäure angesäuert und mit Sublimat so lange versetzt, als eine Trübung und ein Niederschlag entsteht; gewöhnlich bildet sich nur ein geringfügiger Niederschlag. Das Filtrat wird mit Natriumkarbonat stark alkalisch gemacht und nunmehr mit Sublimat gefällt, so lange ein Niederschlag entsteht, wobei darauf zu achten ist, daß die Fällung tatsächlich eine vollkommene ist. Der abfiltrierte Niederschlag wird mit kleinen Mengen Wasser in einem hohen engen Standgefäß durch Dekantation gewaschen, am besten an einem dunklen Orte, da sonst die Quecksilberverbindung sehr leicht reduziert und das Sepsin verändert wird; im Dunkeln aufbewahrt, hält sich die Flüssigkeit monatelang. Der auf diese Weise von Natriumkarbonat befreite Quecksilberniederschlag wird mit Schwefelwasserstoff zersetzt, indem dabei zweckmäßigerweise Schwefelwasserstoff unter größerem Druck bei beständigem Rühren der Flüssigkeit eingeleitet wird.

Nach Abfiltrieren des Schwefelquecksilbers wird das stark sauer reagierende Filtrat durch Luftdurchleiten vom Schwefelwasserstoff befreit, zur Entfernung der Salzsäure mit frisch bereitetem kohlensauren Silber versetzt und das Chlorsilber, wie etwa überschüssiges Silberkarbonat abfiltriert. Aus dem Filtrat wird das gelöste Silber durch Einleiten von Schwefelwasserstoff befreit, das Schwefelsilber wird abfiltriert und der Schwefelwasserstoff durch Luftdurchblasen entfernt. Erweist sich nun diese Lösung beim Tierversuch als wirksam, so wird die mehrere Liter (5—6) betragende Flüssigkeit in dem von Faust konstruierten Verdampfungsapparat bei 23 ° C eingeengt und der Rückstand entweder mit absolutem Alkohol ausgezogen oder in möglichst wenig Wasser aufgenommen, die Lösung filtriert und im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure zum Trocknen gebracht; dieser Rückstand erst wird mit Alkohol extrahiert. In die filtrierte alkoholische Lösung wird in Alkohol gelöste, konzentrierte Schwefelsäure tropfenweis zufließen gelassen; die daraufhin entstehende Trübung schwindet nach 12—18-stündigem Stehen und es entsteht ein feiner kristallinischer Beschlag; auch aus der klaren alkoholischen Lösung kann man Kristalle erhalten, zumal nach Zusatz von Aether. Die Kristalle werden in Wasser gelöst und mit Alkohol gefällt; aus der entstandenen Trübung scheiden sich die Kristalle in Form von feinen Nadeln aus, welche die exquisite physiologische Wirkung ergeben. Aus 5 kg Preßhefe erhält man ca. 0,03 g schwefelsaures Sepsin; die freie Base ist in Wasser leicht löslich und reagiert stark alkalisch. Beim Eindampfen sowohl der Lösung der freien Base, wie auch des schwefelsauren Salzes bei Wasserbadtemperatur wird die Substanz unwirksam, indem bei mehrmaligem Abdampfen das Sepsinsulfat in Pentamethylendiaminsulfat (Briegers „Cadaverin") übergeht, wie sich bereits aus den Untersuchungen von K. Tamba ergibt und wie dies Faust mit Sicherheit nachweisen konnte. Das Sepsin verliert auch sehr schnell seine Wirksamkeit beim Aufbewahren in wäßriger neutraler Lösung, ja selbst beim Aufbewahren im Vakuum über Schwefelsäure, wobei nach Faust die Möglichkeit einer intramolekulären Umlagerung eine Rolle spielen kann. Das Sepsin hat nach Faust die empirische Formel $C_5H_{14}N_2O_2$, das Cadaverin $C_5H_{14}N_2$. Ueber die Konstitution des Sepsins kann vorläufig nicht Sicheres ausgesagt werden. Da aus demselben Cada-

verin gewonnen werden kann, konnte es als ein Dioxycadaverin, also ein Diamino-Dioxypentamethylen

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot NH_2 \\ | \\ CH \cdot OH \\ | \\ CH \cdot OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \cdot NH_2 \end{array}$$

aufgefaßt werden; doch liegen auch noch andere Auffassungsmöglichkeiten vor.

Die tödliche Dosis beträgt für einen Hund von 7—8 kg etwa 20 mg Sepsinsulfat = 11,5 mg der freien Base. Bei Injektion in die Vena saphena erfolgt zunächst Beschleunigung der Respiration, Erbrechen, verstärkte Darmperistaltik; nach 1—2 Stunden Erbrechen und Abgang von flüssigen, reiswasserähnlichen, dann blutigen Stühlen, endlich reinem Blut; die Atmung wird tief, wenig frequent und im Coma geht das Tier zugrunde. Bei der Sektion finden sich im Magen- und Darmkanal Hyperämie, Ekchymosen und Geschwüre (speziell im Duodenum). Die Payerschen Plaques sind nur wenig angegriffen; eine allgemeine stärkere oder schwächere Hyperämie ist regelmäßig nachweisbar. Kaninchen scheinen widerstandsfähiger zu sein als Hunde; Frösche sind ganz ungeeignet. Faust hat auch mit Erfolg den Versuch gemacht, Hunde an die Sepsinwirkung zu gewöhnen.

δ) Sepsinstudien von Fornet-Heubner und Kruse.

Während die bisher angeführten Autoren aus Fäulnisgemengen das Sepsin zu gewinnen suchten, trachteten Fornet & Heubner aus derartigen Gemischen Reinkulturen zu gewinnen und das durch eine derartige giftproduzierende Bakterienkultur, das Bacterium sepsinogenes, gebildete Gift zu studieren. Aus getrockneten Bakterienleibern einer auf einem festen Hefeagarnährboden (derselbe wurde aus einer folgendermaßen zusammengesetzten Lösung bereitet: 800 ccm H_2O, 200 g Hefe, 40 g Agar-Agar, 10 g Liebigs Fleischextrakt, 10 g Wittepepton, 5 g Kochsalz) gezüchteten Kultur ließen sich nach Zerreiben mit Seesand durch Wasser Gifte extrahieren, welche bei Hunden das typische Bild der „putriden Intoxikation", die nach Faust wiederum jenem der akuten Arsenikvergiftung oder nach Heubner*) der Giftwirkung der Goldsalze entspricht, herbeiführten. Es gelang jedoch nicht, aus diesen giftigen Extrakten ein dem Sepsin analoges kristallisiertes Gift darzustellen, vielmehr erwies sich dieses nach viertelstündigem Kochen noch ungeschädigte, auch bei subkutaner Injektion wirksame Gift als nicht dialysabel, durch Chamberlandplatten nach W. Rosenthal nicht filtrierbar und ließ sich sowohl durch Säure, wie durch Alkohol

*) Heubner zählt das Sepsin zu den Blutkapillargiften, welche durch Lähmung der kontraktilen Elemente der Blutkapillaren wirken und zu denen außer dem Sepsin das Emetin, Arsenik, die Salze der Antimonylweinsäure, der Gold- und Platinchlorwasserstoffsäure und endlich gewisse komplexe Salze des Eisens, Mangans, Nickels und Kobalts zählen.

aus seiner Lösung ausflocken; es scheint sich demnach in diesen Fällen um einen kolloidalen Körper zu handeln, der auch von den Quecksilbersulfidniederschlägen festgehalten wurde. Versuche, dieses Gift mit Hilfe der bei der Sepsindarstellung bewährten Quecksilberfällung zu isolieren, schlugen fehl. Forner & Heubner vertreten die Anschauung, daß auch das aus dem Hefefäulnisdialysat von Bergmann & Faust dargestellte Sepsin erst im Dialysat gebildet wurde und die Wirksamkeit der faulen Hefe nicht durch Sepsin, sondern durch ein nicht dialysables kolloidales Kapillargift bedingt sei, aus dem, ähnlich wie es auch Kruse annimmt, das Sepsin abgespalten werden könnte. Da nach Kruse und seinen Schülern mit den Bakterienleibern oder deren Auszügen von Ruhr-, Typhus-, Cholera-, Prodigiosuskulturen das echte Bild der putriden Intoxikation erzeugt werden kann, bleibt es nach Kruse fraglich, „ob das Sepsin ein Stoff ist, der ursprüngliche Bedeutung hat oder nur ein wirksamer Abkömmling der Bakterienproteine ist". Schließlich wäre daran zu erinnern, daß E. Levy aus Reinkulturen von Bac. proteus vulgaris durch Fällung mit Alkohol oder mittels Chlorcalcium eine eiweißartige Substanz erhielt, die Sepsin enthalten sollte.

In jüngster Zeit hat ein Schüler von Faust, Flury, in den Askariden ein hitzebeständiges und diffusibles Kapillargift von Sepsincharakter gefunden, das nach subkutaner Injektion, besonders bei Hunden, schwerste Vergiftungssymptome, insbesondere Hämorrhagien und tödliche Darmblutungen herbeiführt.

3. Hämolysierende Bakterienstoffe.

Von den bakteriellen giftigen Stoffwechselprodukten spielen die Hämolysine eine große Rolle, und sie scheinen, soweit bisherige Untersuchungen vorliegen, durchaus den eiweißartigen kolloidalen Körpern anzugehören, insofern es sich um spezifische Hämolysine von Antigencharakter handelt, wie z. B. die Hämolysine des Tetanusbacillus, der Staphylokokken, Streptokokken und Vibrionen, so des Vibrio Nasik und des Vibrio El Tor; sie sind daher auch zumeist thermolabile Körper, die nicht immer leicht in Extraktionsflüssigkeiten oder in flüssige Nährböden übergehen, so daß bei manchen, wie z. B. bei den Streptokokken, die hämolytische Fähigkeit nur schwer von der Bakterienzelle zu trennen ist; bei anderen, wie z. B. bei dem Vibrio Nasik, gelingt nach Arinkin die Extraktion des spezifischen Hämolysins aus den intakten Vibrionen nur mit Alkalien ($^1/_{200}$ N-Natron- oder Kalilauge oder $^1/_{10}$ Normallösungen von Natrium- oder Kaliumkarbonat oder Ammoniak) oder erst nach Zertrümmerung der Vibrionenleiber mit Sand durch Ausziehen mit 0,85-proz. Kochsalzlösung. Bei der Filtration durch Tonfilter verlieren daher die hämolysierenden Bakterienaufschwemmungen entsprechend ihrer Eigenschaft, an der Bakterienzelle festzuhalten, zumeist beträchtlich von ihrem hämolytischen Vermögen.

Ganz anders verhalten sich die hämolytisch wirkenden Körper mancher Bakterienextrakte, denen keine spezifische Antigenwirkung zugeschrieben werden kann. Bereits Landsteiner & Raubitschek haben durch Alkoholextraktion von Emulsionen von Pyocyaneus-Agarkulturen, sowie eines Staphylokokken-Kulturfiltrats hitzebeständige, alkohollösliche Hämolysine gewinnen können, die sie in die Gruppe der fettartigen Haemolytica einreihen;

einen ähnlichen Körper konnten sie auch durch Alkoholbehandlung der Emulsionen von Trypanosoma equiperdum darstellen. RAUBITSCHEK dehnte diese Versuche auch auf die Gewinnung weiterer alkohol- und ätherlöslicher thermostabiler Hämolysine aus farbstoffbildenden Bakterien, säurefesten Kapselbacillen, Pyocyaneus-, Typhus-, Coli-, Cholerakulturen aus; ähnliche alkohol-, aceton- und ätherlösliche Hämolysine fand auch MUTERMILCH in Choleravibrionen; die hämolytische Wirkung wird, wie bei den Fettsäurehämolysinen überhaupt, auch hier durch Zusatz von Serumeiweiß aufgehoben. Später hat auch J. FUKUHARA in den alkoholischen Extrakten von Staphylokokken und Pyocyaneusbacillen neben bakteriziden, in der Pyocyanase schon von RAUBITSCHEK & RUSS nachgewiesenen Stoffen, auch hämolysierende Substanzen vorgefunden, welche weder durch Behandlung mit HCl und NaOH, noch durch Verdauungsfermente und Hitze vernichtet werden und teilweise auch poröse Filter passieren; sie werden, wie übrigens auch die Fettsäurehämolysine, durch Zusatz von Serumeiweiß inaktiviert und sind in keiner Weise zur Bildung von Antikörpern befähigt; vorausgehende Autolyse unterstützt deren Extrahierbarkeit aus der Bakterienzelle. Eine Steigerung der hämolytischen Wirkung durch Lecithinzusatz findet nicht statt.

BURCKHARDT hat diese Art von hämolytischen Bakterien-Stoffen einem genaueren chemischen Studium im Laboratorium von FAUST unterzogen und zunächst für einen pathogenen hämolysierenden Staphylokokkenstamm, welcher in Bouillon gezüchtet worden war, festgestellt, daß der in die Bouillon übergehende hämolysierende Stoff bei der Dialyse durch geeignetes Pergamentpapier dialysiert und auf diese Weise durchaus frei von anhaftenden Eiweißkörpern bei voller Erhaltung seiner Wirksamkeit gewonnen werden kann; dieser keine Biuretreaktion mehr aufweisende Körper wurde im FAUSTschen Apparat bei 21⁰ auf $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ des ursprünglichen Volumens konzentriert. Derselbe ist thermolabil und wird durch einviertelstündiges, ja sogar noch kürzer dauerndes Erhitzen seiner wässerigen Lösungen auf 50—60⁰ zerstört; bemerkenswert ist jedoch die Beobachtung, daß dieses Staphylokokkenhämolysin in Aether löslich ist und aus den Dialysaten von Staphylococcusreinkulturen mittels Aether ausgeschüttelt werden kann. Während weitere Isolierungsversuche bei diesem Staphylokokkengifte an der Schwierigkeit der sterilen Dialyse scheiterten, waren die Versuche, aus einer anderen Bakterienkultur, und zwar der des Bacterium putidum, den rote Kaninchenblutkörperchen hämolysierenden Stoff rein darzustellen, erfolgreicher. Die mit Essigsäure vorsichtig angesäuerten Bouillonkulturen wurden mit frisch destilliertem Aether 24 Stunden lang geschüttelt und die ätherischen Auszüge, in welche das Hämolysin übergeht, auf schwach erwärmtem Wasserbade bis auf ein geringes Volum konzentriert und hierauf aus dem Rest im Vakuum über conc. H_2SO_4 der Aether bei Zimmertemperatur vollständig entfernt. Die zurückbleibende, harzartige, amorphe Substanz ist in Aether, Petroläther, Chloroform, Benzol und 96-proz. Alkohol vollkommen löslich, ist N-frei und S-haltig; in Wasser ist sie unlöslich, erst nach Zusatz von Natriumkarbonat oder Ammoniak bildet sie schäumende Lösungen und ist dann durch Säurezusatz in Form von Oeltröpfchen fällbar, ein Verhalten, das auf den Säurecharakter des Putidumhämolysins

hinweist. Die ammoniakalische Lösung der durch wiederholte Fällung aus sodaalkalischer Lösung mit Essigsäure gereinigten Substanz gibt sowohl mit Schwermetallsalzen, wie Kupfersulfat, Bleiacetat, Sublimat, Silbernitrat, als auch mit Salzen der alkalischen Erden Fällungen. Das aus der wässerigen, schwach ammoniakalischen Lösung der hämolysierenden Säure durch Fällung mit Kupfersulfat dargestellte, alkoholunlösliche, hellgrün gefärbte, amorphe Kupfersalz enthielt 7,64 Proz. Cu; dasselbe ist bei Berührung mit Wasser oder in feuchtem Zustande leicht zersetzlich und schwärzt sich unter Bildung von Kupfersulfid; nach dem Zersetzen des Kupfersalzes durch Schwefelwasserstoff wird wiederum die stark hämolysierende Säure frei. Das ebenfalls aus schwach ammoniakalischer wässeriger Lösung durch Baryumchlorid ausgefällte Barytsalz ist zum Unterschiede vom Kupfersalz in heißem 95-proz. Alkohol löslich und kristallisiert aus demselben beim Erkalten in feinen glänzenden Nadeln oder derberen Prismen, zuweilen auch in hexagonalen Tafeln; die Analyse des Barytsalzes ergab 62,03 Proz. C, 9,97 Proz. H, 14,93 Proz. Ba und 7 Proz. S, der sich durchaus als locker gebundener Schwefel, wahrscheinlich der Form COSH, erwies. Aus den gefundenen Analysenzahlen läßt sich die Formel $\left.\begin{matrix} C_{24}H_{45}SO_2 \\ C_{24}H_{45}SO_2 \end{matrix}\right\rangle Ba$ berechnen. Die Säure addiert Brom und liefert bei Oxydation mit 2-proz. Kaliumpermanganatlösung Dioxybehensäure, welche nach dem gleichen Verfahren aus Erukasäure erhalten werden kann (Hazura & Grüssner). Es scheint demnach Burckhardt nicht unwahrscheinlich, daß das Putidumhämolysin ein oxydiertes Derivat der Erukasäure darstellt, und möglicherweise als eine Dimethyl-Oxythiol-Erukasäure anzusprechen ist; doch muß, wie es scheint, die Annahme dieser Konstitution vorläufig als hypothetisch aufgefaßt werden.

B. Pflanzliche toxische Antigene (Phytotoxine).

a) Chemische Eigenschaften der pflanzlichen Antigene.

Die pflanzlichen Antigene unterscheiden sich von den bisher behandelten bakteriellen chemisch in keiner grundsätzlichen Weise und wir haben es auch hier, soweit wenigstens die bestgesicherten Untersuchungen in Frage kommen, wohl stets mit nativen Eiweißkörpern oder deren Spaltungsprodukten oder mit eiweißähnlichen Kolloiden zu tun. Ein Unterschied gegenüber der chemischen Natur der bakteriellen Antigene liegt nur darin, daß bei den Antigenen höherer Pflanzen häufig native, durch Hitze koagulable Eiweißkörper, wie Globuline und Albumine, die Antigene darstellen und auch in der Regel Träger ihrer Toxine sind, während die bakteriellen Antigene, insbesondere die echten Toxine, meistens den chemischen Charakter von mehr minder tiefstehenden Eiweißabbauprodukten tragen; indessen findet man auch unter den pflanzlichen Antigenen solche von Albumosen- oder Peptoncharakter, insbesondere vielfach dort, wo es sich um Präzipitinogene handelt. So hatte Kowarski als Präzipitinogene kalte, wässerige Auszüge aus Weizenmehl benützt, aus welchem das koagulable Eiweiß durch Erhitzen entfernt worden war; in ähnlicher Weise hat später Bertarelli mit nicht hitzekoagulablen Eiweißkörpern wässeriger Extrakte von Bohnen, Erbsen, Linsen und

Wicken, sehr hochwertige, mehr minder spezifische Präzipitine erzielt, ebenso auch Gasio, der nach Injektion nicht koagulabler Eiweißkörper, die durch Erhitzen wässeriger Extrakte von Roggen, Reis und verschiedener Bohnenarten und Filtration erhalten worden waren, so scharf spezifische Immunsera erhielt, daß er sogar einander sehr nahestehende Arten, wie Phaseolus vulgaris und multiflorus voneinander unterscheiden konnte. Freilich stehen die letzteren Angaben nicht völlig in Uebereinstimmung mit den Versuchsergebnissen von Magnus und Friedenthal & Magnus, welche hauptsächlich eine quantitative, weniger eine qualitative Differenzierung nahestehender Pflanzenarten mittels der Präzipitinreaktion feststellen konnten; erst durch die Absättigungsmethode wäre nach Magnus eine strenge Scheidung engverwandter Pflanzen möglich. Wie dem auch sei, zeigen die angeführten Untersuchungen in allen Fällen, daß mit Hilfe der nicht koagulablen, hitzebeständigen Pflanzeneiweißabbauprodukte eine spezifische Immunkörperbildung im weitesten Sinne möglich ist. Allerdings muß bei diesen mit nicht koagulablem Eiweiß durchgeführten Immunisierungsversuchen stets darauf geachtet werden, daß es häufig recht schwierig ist, das koagulable Eiweiß einwandfrei quantitativ zu entfernen, so daß bei den sehr geringen Antigenmengen, welche vielfach zur Immunproduktion nötig sind, auch dieser Umstand für die Kritik der Versuchsergebnisse in Rechnung gezogen werden muß.

Nach den augenblicklichen Erfahrungen scheinen am häufigsten indessen gerade die koagulablen Eiweißkörper der Pflanzen Träger der spezifischen antigenen Giftwirkungen zu sein, oder die letzteren sind mindestens nach unseren heutigen Kenntnissen von diesen Eiweißkörpern nicht zu trennen; gerade dort, wo eine einwandfreie Trennung der Gifte von dem anhängenden Eiweiß gelungen ist, hat man es in der Regel wohl nicht mit antigenen Substanzen zu tun, sondern mit anderen alkaloidartigen, basischen Produkten einfacher Zusammensetzung, wie es wohl auch bisher für das von Abel & Ford und Ford & Schlesinger studierte, interessante Gift des Schirlingpilzes, der Amanita phalloides, das sogenannte Amanitatoxin, als wahrscheinlich angenommen werden muß. Auch hier möge indessen an die Möglichkeit erinnert werden, daß derartige Gifte Antigencharakter erlangen können, wenn sie in geeignete Verbindung mit Eiweißkörpern treten. Von besonderem Interesse scheint mir bei der Beurteilung der chemischen Natur der hier in Frage kommenden antigenen Gifte, wie Ricin, Crotin, Phallin, Phasin u. a. der Umstand zu sein, daß keines dieser bekannten Gifte sich in einer der Kristallisation so ungemein leicht zugänglichen Globulinfraktion nachweisen läßt, sondern alle nicht kristallisierbaren Globulin- oder noch häufiger Albuminfraktionen angehören. Bekanntlich lassen sich zum Unterschiede von den Globulinen tierischer Provenienz die Globuline einiger Pflanzeneiweißkörper leicht zur Kristallisation bringen und ähneln in dieser Hinsicht den Albuminen mancher tierischer Eiweiße; andererseits sind gerade einige Pflanzeneiweißkörper durch die merkwürdige Fähigkeit ausgezeichnet, in relativ konzentriertem, nämlich 75-proz. und höher konzentriertem Alkohol Lösungen zu bilden. Zu der ersteren Gruppe gehören die Eiweißkörper der Oelsamen, von denen die Globuline aus Hanf (Edestin), Ricinus-, Kürbis- und Flachssamen

zu nennen sind, die insbesondere durch die Arbeiten Osbornes kristallisiert erhalten worden sind, sowie die schon längst bekannten Proteinkristalle der Paranuß (Bertholettia [Maschke-Schmiedeberg]), das sogenannte Excelsin nach Osborne, zu den letzteren Körpern zählen die aus den Getreidesamen dargestellten Eiweiße, wie das aus Weizen und Roggen stammende Gliadin, das im Mais gefundene Zein, das Hordein der Gerste und das Bynin des Malzes. Alle diese durch ihre Kristallisierbarkeit oder durch ihre Alkohollöslichkeit einigermaßen als einheitlich charakterisierte und von Beimengungen leicht zu trennende Eiweißkörper erweisen sich in der Regel als ungiftig, selbst dann, wenn, wie z. B. beim Ricin, hochgiftige Substanzen den artgleichen Eiweißkörpern zugesellt sind; auch die vielen Pflanzeneiweißkörpern in so exquisiter Weise zukommenden hämagglutinierenden und hämolytischen Eigenschaften scheinen diesen Körpern meist zu fehlen; so ist das von Landsteiner & Raubitschek in einigen Papilionaceensamen gefundene Agglutinin (von Kobert Phasin genannt) von dem aus den Bohnen von Osborne & Clapp isolierten, kristallisierbaren Phaseolin zu trennen; auch der das Heufiebergift tragende Eiweißkörper der Gramineen und Getreideraten ist ausschließlich an das Albumin gebunden.

Es bedarf jedoch nicht weiter hervorgehoben zu werden, daß all diese ungiftigen Pflanzeneiweißkörper als Antigene wirken können und auch vielfach zur Darstellung von Präzipitinen, Anaphylatoxinen und spezifischen komplementablenkenden Immunsubstanzen herangezogen worden sind. Speziell die kristallisierbaren und die alkohollöslichen Eiweißkörper boten wegen der Einheitlichkeit des Materials und wegen ihrer durch Osborne und seine Mitarbeiter in ausgezeichneter Weise studierten Art ihres Aufbaues ein willkommenes Studienobjekt. So konnten Obermayer & Pick mit wiederholt (10mal) umkristallisiertem Edestin spezifische Immunpräzipitine erzeugen und damit den Nachweis erbringen, daß mit reinen einheitlichen Eiweißpräparaten Antigenreaktionen erzielt werden können. G. Wells erzeugte Anaphylaxie mit Zein und Gliadin, und neuerdings benützten G. Wells & Osborne in äußerst gründlichen Versuchsreihen eine große Reihe kristallisierter und möglichst rein dargestellter Pflanzenproteine, um den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und der anaphylaktischen Shockwirkung aufzuklären; sie verwendeten die aus den Leguminosensamen (Pisum, Vicia, Soja) dargestellten Präparate Legumin, Vicilin, Vignin, Glycinin, ferner kristallisiertes Ricinglobulin, Edestin, Kürbissamen-Globulin, Flachssamen-Globulin, Excelsin und ein Kokosnußprotein, ferner die alkohollöslichen Präparate des Weizen- und Roggengliadin, das Hordein und Zein; alle erwiesen sich, wenn auch etwas schwächer als die tierischen Eiweißstoffe, in verschiedenem Maße befähigt, anaphylaktisch zu wirken, wobei auch die schwere Löslichkeit mancher Präparate bei dem erzielten Endeffekt zu berücksichtigen ist. Bemerkenswert erscheint hierbei, daß die sensibilisierende Dosis bei 300 g schweren Meerschweinchen vom kristallisierten Edestin etwa 0,0000001 g beträgt gegenüber der ungefähr gleichen beim kristallisierten Eiereiweiß, während die für die Auslösung der schweren Shockwirkung nötige

Menge beim Edestin 0,02—0,04 g gegenüber jener von 0,0005 g beim Eiereiweiß beträgt; ähnlich verhalten sich die sensibilisierenden und shockauslösenden Dosen auch bei dem viel rascher und regelmäßiger wirkenden Globulin der Kürbissamen. Während das Edestin von den untersuchten Pfanzeneiweißkörpern zu den am unregelmäßigsten und am wenigsten giftigen gehört, führten die Globuline der Kürbis-, Ricinussamen, das Vignin und Excelsin, wenn auch in Dosen von 0,1 g bei intraperitonealer Injektion, die schwersten toxischen Symptome herbei; mit Hordein und Glycinin dagegen wurden nur selten tödliche Effekte erreicht. Die scheinbar gleiche chemische Zusammensetzung, insbesondere der nahezu identische Aufbau aus gleichen Spaltungsprodukten, wie er bei manchen nahestehenden Pflanzeneiweißen durch Osborne aufgedeckt worden war, stimmte in einigen Fällen mit dem Ergebnis der anaphylaktischen Reaktion überein, wie z. B. bei dem Gliadin des Weizens und Roggens, dagegen nicht in anderen Fällen, wie bei den chemisch nahezu identisch zusammengesetzten Vignin und Legumin; ebensowenig war eine Reaktion eingetreten zwischen den einander chemisch nahestehenden alkohollöslichen Proteinen, dem Weizengliadin, dem Hordein und dem Zein; auch die in sehr enger chemischer Verwandtschaft stehenden kristallisierten Globuline, wie das Ricin-, Kürbissamen-, Flachssamen-Globulin, sowie das Edestin, zeigten sich durchaus different in der anaphylaktischen Reaktion, die nur zwischen dem Ricin und Flachssamenglobulin eine gewisse Beziehung vermuten ließ. Es scheint mir, sofern die Anaphylaxiereaktion überhaupt geeignet ist, derartige Fragen zu lösen, was ich wegen der mannigfach im Tierkörper möglichen Umsetzungen durchaus nicht als über jeden Zweifel erhaben ansehen möchte, daß die durch Hydrolyse nachgewiesene, mehr minder identische prozentuelle Zusammensetzung aus gleichen Bausteinen und die Uebereinstimmung in manchen physikalischen Eigenschaften (Kristallform, Löslichkeit) durchaus nicht hinreicht, um die so ungemein feindifferenzierten, biologischen Eigenschaften der einzelnen Eiweißarten zu erklären. Im Zusammenhange mit den erörterten Spezifizitätsfragen mögen auch die interessanten Befunde Dunbars hier berücksichtigt werden, dem es gelang, mit Hilfe der Komplementreaktion den Nachweis zu führen, daß die Polleneiweiße verschiedener Pflanzen voneinander unterschieden werden können und daß sie vor allem anders reagieren als alle übrigen Bestandteile der zugehörigen Pflanzen, also sich in dieser Hinsicht durchaus ähnlich verhalten, wie die reifen Spermatozoen und die unbefruchteten, laichreifen Eier der Fische; ein präzipitierendes Immunserum konnte jedoch Dunbar mit dem Polleneiweiß im Gegensatze zu Magnus & Friedenthal nicht erhalten. Verwendet wurden hierbei eiweißhaltige Extrakte aus teils frischen, teils getrockneten Roggenblättern, Stengeln, Wurzeln, sowie aus Roggenpollen und Roggenfrüchten, dann aus Weizen, Gerste, Hafer, Mais, Reis, verschiedenen Solidagoarten und Grassorten.

Die toxischen Pflanzenantigene, die sogenannten „Phytotoxine“, zeichnen sich weiter durch ihre relative Resistenz gegen Verdauungsfermente aus. Während die meisten bakteriellen Toxine einer raschen Zerstörung durch proteolytische Fermente anheimfallen, bleibt die Giftigkeit der Phytotoxine sowohl bei der Pepsinsalzsäure- als auch bei der Trypsinsodaverdauung längere Zeit erhalten, insbesondere dann, wenn es sich nicht um

die näher gereinigten, sondern um die Rohrpräparate handelt. Diese relative Resistenz wurde bei Ricin, Abrin, teilweise auch bei Pollantin und Phasin beobachtet, und spricht natürlich durchaus nicht gegen die Eiweißnatur dieser Körper; vielmehr scheint sie mit der öfters beobachteten schwereren Angreifbarkeit*) der Pflanzenproteine durch Verdauungsfermente zusammenzuhängen und bildet somit geradezu eine Stütze für die Ansicht, daß in diesen Toxinen Eiweißkörper vorliegen; andererseits handelt es sich vielfach um hochwirksame Präparate, bei denen erst eine weitgehende proteolytische Ausspaltung einen groben Toxinverlust herbeiführt, während eine kürzere Einwirkung der Verdauung scheinbar ohne Schädigung des Antigens vor sich geht. Hier wäre auch daran zu erinnern, daß Ehrlich in seinen grundlegenden Versuchen über Ricinimmunität gerade mittels der oralen Darreichung von Ricin in Form feiner Ricin-Cakes Immunität bei Mäusen erzielen konnte.

Zu den bemerkenswerten Eigentümlichkeiten vieler Pflanzeneiweißkörper gehört weiterhin deren f ä l l e n d e W i r k u n g auf andere Eiweißlösungen oder deren Fähigkeit, mit verschiedenem Eiweißmaterial Niederschläge zu bilden. Die hervorstechendste, von Kobert und seinen Schülern entdeckte Eigenschaft ist die Fähigkeit dieser Phytoproteine, rote Blutkörperchen in selbst ungeheuren Verdünnungen zu agglutinieren; daneben beobachteten zahlreiche Autoren auch Niederschlagsbildungen in anderen Medien. So fand Lau, daß 1-proz. Lösungen von Ricin und Abrin Leukocyten-, Leberzellen- und Nierenzellenaufschwemmungen agglutinierten, Befunde, die Michaelis & Steindorff für die Leberzellen bestätigen konnten; ebenso fand Lau, daß Emulsionen von Gehirn des entbluteten Meerschweinchens und des Hammels durch Zusatz eines dieser Gifte sowie durch Krotin verklumpt würden. Auch Flexner & Cushny machten ähnliche Beobachtungen über die Wirkung des Ricins auf Leber- und Lymphdrüsenzellen. Lau konnte weiter zeigen, daß Ricin, Abrin, Krotin und Robin auch mit gelösten Eiweißkörpern reagierten; während Ascitesflüssigkeit nach Lau unverändert blieb, trat in gekochter und ungekochter Milch eine der Labgerinnung ähnliche Ausflockung ein, ebenso wurde Hühnereiweiß durch Ricin und Abrin, Plasmonlösungen auch durch Krotin gefällt. Fällungen mit nativem Serumeiweiß konnten Helin, Landsteiner, Stankovič mit Abrin, Löwenstein, Jacoby, Kraus, Michaelis & Steindorff mit Ricin beobachten, wobei interessanterweise, wie dies Landsteiner & Stankovič bei der Ausfällung des Rinderserums mit Abrin zeigen konnten, das Komplement von dem Niederschlage mit adsorbiert wird; eine ähnliche Beobachtung machte auch Wilenko mit Mais- und Ricinextrakten bezüglich des Meerschweinchenkomplementes. Auch die von v. Eisler & v. Portheim untersuchten, als kräftige Blutkörperchenagglutinine erwiesenen Extrakte verschiedener Daturaarten flockten die Blutsera derjenigen Tierarten aus, deren rote Blutkörperchen von Datura agglutiniert wurden, wie z. B. Pferde- und Kaninchenserum. Daß auch Phytoproteine sich gegenseitig auszufällen vermögen, geht aus den Untersuchungen Wilenkos hervor, der auch beobachtete, daß die auf 80° erhitzten Pflanzeneiweißkörper die Fähigkeit der Nieder-

*) So z. B. hebt W. Kraft die große Widerstandsfähigkeit des Hordein und Bynin gegen die Verdauung mit Pepsin-Salzsäure hervor.

schlagsbildung verlieren, während die erhitzten tierischen Sera ihre Reaktionsfähigkeit mit den Phytoproteinen beibehalten. Erwähnenswert erscheint die Feststellung von Landsteiner, daß die unter dem Einflusse von Phytoproteinen agglutinierten roten Blutkörperchen durch Zusatz relativ geringer Mengen von Witte- und Chapoteautpeptonlösungen, eventuell auch durch Zusatz von Serumeiweiß*) in homogene Suspensionen umgewandelt werden können; ebenso scheint hierher zu gehören die Beobachtung von Jacoby, daß auch die hämolytische Wirkung des Krotins durch künstliches Pepsin (Grübler) bereits in der Kälte und bei neutraler Reaktion oder durch den Preßsaft der Schweinemagenschleimhaut aufgehoben werden kann. Dieses Pseudoanticrotin, welches jedoch keine antitoxischen Wirkungen besitzt, ist von Lust näher studiert worden; dieser fand, daß der die Hämolyse hemmende Körper hitzebeständig, pepsinbeständig, nicht dialysabel, durch Ammonsulfat fällbar und in Alkohol, Aether und Aceton unlöslich sei; er gibt ferner keine Biuretreaktion und keine Reaktion mit Jodjodkalium. Aehnliche Hemmungskörper sah Jacoby auch in den Extrakten der Darmschleimhaut und der Lunge.

Alle diese Beobachtungen, die zu ähnlichen Immunkörperreaktionen in Analogie gebracht, mit ihnen jedoch nicht ohne weiteres identifiziert werden können, legen naturgemäß den Gedanken nahe, daß diese Reaktionen vielfach bedingt seien durch den gegenseitigen Ausgleich der verschieden geladenen Kolloide, wozu gerade die Pflanzenproteine infolge ihrer stärker ausgeprägten bald saueren, bald basischen Eigenschaften leicht Anlaß bieten können, Verhältnisse, welche mittels der Adsorptionsmethode von Landsteiner und seinen Mitarbeitern einem eingehenden Studium unterworfen worden sind und zum Teile noch später berücksichtigt werden sollen. Nach Landsteiner trägt die Reaktion der Agglutinine mit den Eiweißkörpern den Charakter einer salzartigen Agglutinin-Eiweißverbindung, bei welcher beide Komponenten amphoter sind; die amphotere Beschaffenheit der pflanzlichen Agglutinine geht aus den von Landsteiner & Pauli ausgeführten Konvektionsversuchen hervor, in denen je nach der Reaktion der Flüssigkeit die Agglutinine zu dem einen oder anderen Pol wanderten; die durch Dialyse sorgfältig gereinigten, sehr wirksamen Abrin- und Ricinlösungen zeigten nur eine geringe Wanderung zum positiven Pole, von der es nicht feststeht, ob sie diesen Phytotoxinen an sich oder nur gewissen, schwer zu entfernenden Verunreinigungen eigentümlich ist. Auch Wells & Osborne erwähnen, daß die angeführten Fällungserscheinungen zwischen Serum und Phytoproteinen in der angedeuteten Weise eine Erklärung finden können, zumal Osborne beim Edestin ein Ueberwiegen der basischen, Hardy beim Serumglobulin ein Ueberwiegen der saueren Eigenschaften vorfand; auch L. v. Liebermann weist darauf hin, daß die agglutinierende Ricinwirkung resp. die Bindung des Ricins an das Stroma der Blutkörperchen durch die Säurenatur des Ricins bedingt sein könnte (siehe dagegen v. Eisler).

Die Antigennatur der giftigen und ungiftigen Pflanzeneiweißkörper wurde seit den ersten Versuchen P. Ehrlichs vielfach

*) Siehe auch H. Raubitschek: Zur Kenntnis der Hämagglutination, Wiener klin. Wochenschr., 1909, S. 1065, Nr. 30 und zur Kenntnis der Immunantiphytalbumine: daselbst S. 1752, Nr. 50.

erprobt; die verschiedenartige Giftwirkung kommt auch in den verschiedenartigsten Immunprodukten zum Ausdruck, die zumeist nebeneinander nach Einführung der betreffenden Antigene im Organismus entstehen, da eine Trennung der mannigfachen Antigenqualitäten eines und desselben Giftes in der Regel nicht gelingt. So entstehen neben Antitoxinen gleichzeitig auch Antiagglutinine, Präzipitine, komplementfixierende Immunkörper und Anaphylatoxine. Daß eine Trennung gewisser Giftqualitäten möglich ist, zeigt der Befund von Landsteiner & Raubitschek, welche in den Samen ungiftiger Papilionaceenarten, wie Erbsen, Bohnen, Linsen, Wicken hochwirksame Agglutinine fanden, die sich nach Landsteiner und den ergänzenden Befunden von Raubitschek als spezifische Antigene (Antiagglutininbildner) erwiesen. Dagegen gelang es v. Eisler & Portheim nicht, die Antigennatur ihrer aus Daturaarten dargestellten atoxischen Agglutinine nachzuweisen.

Die Zahl der als Antigene verwendeten Präparate ist eine sehr große, hier sei nur ergänzend angeführt, daß Schütze mit dem Pflanzeneiweiß „Roborat", Lusini mit Opiumextrakten, Ottolenghi mit Mutterkorn, Catastini mit Pilzextrakten, Magnus & Friedenthal mit Preßsäften aus Pilzen, Relander mit Gräsern und Wicken, Angeli mit vegetabilischen Farbstoffen, Wendelstadt & Fellmer mit Extrakten von Saubohnen (Vicia faba), Maierbsen und verschiedenen Pflanzengrünextrakten Präzipitine erzielten; die letzteren Autoren konnten auch komplementbindende und anaphylaktische Reaktionskörper erhalten, wie bereits früher Rosenau & Anderson mit Erbsenextrakten, Pozerski mit Papain, Uhlenhuth & Weidanz mit verschiedenen mehr minder eiweißhaltigen Pflanzenölen, Raubitschek mit Linsen- und Bohnenextrakten, Krasawa mit Reis- und Bohnenextrakten. Von Interesse ist die Angabe von Cao, daß es ihm gelungen sei, durch Vorbehandlung von Hunden mit Stärkekörnern ein spezifisches agglutinierendes Serum zu erhalten; ein Versuch von Porges, den opsonischen Index des Kaninchenserums für Stärkekörner durch Vorbehandlung mit Stärke zu erhöhen, schlug indes fehl.

Die Darstellung der hier in Frage kommenden Antigene beschränkt sich in der Regel auf die Extraktion der eiweißhaltigen Bestandteile der Pflanzen, eventuell nach Entschalung der Samen; die Reinigung von anhaftenden Fetten und Oelen, welche unter Umständen ätzende Säuren oder nicht antigen wirkende Gifte (Alkaloide) enthalten, erfolgt durch Extraktion mit Fettlösungsmitteln, wie Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol, Toluol usw., und die so entfetteten Materialien werden nach ihrer Trocknung und Zerkleinerung entweder mit Wasser oder mit Salzlösungen verschiedener Konzentration, zumeist 2—10-proz. Kochsalzlösungen, mitunter auch mit Glyzerin, in seltenen Fällen mit Laugen oder Säuren digeriert. In den so gewonnenen Extrakten können die Antigene durch Fällungen mit verschiedenen Neutralsalzen, wie Natriumsulfat, Magnesiumsulfat oder Ammoniumsulfat, zuweilen auch Kochsalz, oder durch Alkohol-, Alkohol-Aether- oder Acetonfällung konzentriert werden. In dieser Weise werden zumeist die in Pulverform in den Handel gebrachten Phytotoxine, wie Ricin, Abrin, Phasin u. a. hergestellt, die vielfach wieder das Ausgangs-

material zur Darstellung gereinigter Toxinpräparate gebildet haben*). Im folgenden sollen jene Tatsachen angeführt werden, welche auf Grund unserer heutigen Kenntnisse für die chemische Charakterisierung der einzelnen wirksamen Substanzen vorliegen, wobei insbesondere die antigenen Gifte des Ricins, Abrins, Phallins chemisches Interesse bieten, während eine eingehendere Schilderung der Giftwirkungen den speziellen Kapiteln dieses Handbuches überlassen bleibt.

b) Ricin und Abrin.

1. Aeltere Isolierungsverfahren.

Ritthausen und nach ihm Vines waren die ersten, welche die Eiweißkörper der Ricinussamen darstellten und hierbei eine Albumose und in ansehnlicherer Menge ein Globulin fanden, welches Ritthausen in schönen Oktaedern, ähnlich wie das Edestin aus Hanfsamen, zur Kristallisation zu bringen vermochte; dieses kristallisierte Globulin ist, wie auch zahlreiche andere gereinigte Pflanzeneiweißkörper, neuerdings Gegenstand eingehender chemischer Untersuchungen durch Osborne und seine Mitarbeiter geworden**). Während jedoch Ritthausen die Giftwirkung der Ricineiweiße entgangen war, konnte Dixson in Schmiedebergs Laboratorium zeigen, daß man aus dem Ricinussamen einen äußerst giftigen Körper erhalten kann, wenn man den salzsauren Auszug mit kohlensaurem Natron neutralisiert, wobei eben die giftwirkende Fällung entsteht, oder wenn man den wässerigen Auszug mit Alkohol fällt; eine weitere Reinigung dieser Niederschläge wurde in der Weise versucht, daß der wässerige Auszug mit Bleiessig und Ammoniak gefällt und das mit Schwefelwasserstoff entbleite Filtrat mit Alkohol behandelt wurde, wodurch ein eiweißreicher, das Gift enthaltender Niederschlag entstand.

Stillmark, der den giftigen, von ihm als Ricin bezeichneten Eiweißkörper für eine Phytalbumose hielt, verfuhr bei dessen Darstellung derart, daß er die mit Alkohol und Aether entfetteten Samen mit Wasser, Kochsalzlösung oder Glyzerin extrahierte und diese Extrakte mit eiweißfällenden Reagentien behandelte; die in dieser Weise erzeugten Niederschläge erwiesen sich als giftig. So wurde aus den Extrakten das Gift mit $MgSO_4$ in Substanz, mit Essigsäure und Ferrocyankalium oder, wenn auch unvollständig, mit essigsaurem Blei ausgefällt; ebenso gelang es Stillmark die wirksame Substanz aus dem Samen mit verdünnter Natronlauge auszuziehen und mit Essigsäure niederzuschlagen und andererseits mit verdünnten Säuren zu extrahieren und mit Ferrocyankalium zu fällen. Das Gift wurde beim Kochen unwirksam, wurde von Wasserstoffsuper-

*) Eine genaue Beschreibung der neuesten Darstellungsmethode der Phytotoxine, welche im wesentlichen auf Extraktion mit 0,9-proz. Kochsalzlösung durch 24 Stunden bei 38° und nachträglicher Fällung des durch Leinwand kolierten und durch Papier filtrierten Extraktes mit 96-proz. Alkohol beruht, findet sich bei Assmann, der auch anderweitige, fabriksmäßige Darstellungsmethoden der Rohpräparate bespricht.

**) Die einschlägige Literatur über die Darstellung und Eigenschaften der Phytoproteine finden sich in den Abhandlungen Osbornes in den Ergebnissen der Physiologie von Asher-Spiro, Bd. 10, S. 47, 1910 und in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden 1909.

oxyd nicht angegriffen, wohl aber, wenn auch langsam, von den Verdauungsfermenten.

Cushny, der eingehende Studien über die Reindarstellung des Ricins unternahm, stellte dasselbe derart dar, daß er ebenfalls das Extrakt der Preßkuchen mit Magnesiumsulfat sättigte; der entstandene Niederschlag wurde gelöst und dialysiert. Die wirksame Substanz wurde von Cushny als Globulin angesehen, jedenfalls aber für einen Eiweißkörper oder eine Eiweißverbindung gehalten, aus welcher das Gift mit den uns zugänglichen Methoden nicht abgespalten werden kann. Neben dem Globulin fand auch Cushny eine unwirksame, durch Pergament relativ leicht diffundierende Albumose. Auch die von Kobert und später von Brieger angegebenen Darstellungsweisen beruhen im allgemeinen darin, daß die gewonnenen Extrakte (nach Kobert wurden die pulverisierten Samen entfettet und mit 11-proz. Kochsalzlösung extrahiert, nach Brieger mit Kaliumkarbonat ausgezogen) durch Salzsättigung mit Ammonsulfat ausgefällt werden; der bei Zimmertemperatur getrocknete Niederschlag kann ohne Verlust seiner Giftigkeit jahrelang aufbewahrt werden. Ein nach Brieger dargestelltes Präparat war in der Menge von 0,0005 g pro 1 Kilo Kaninchen innerhalb 24—48 Stunden tödlich und hatte nach 10-jähriger Aufbewahrung nur wenig von seiner Wirksamkeit verloren, wiewohl etwa der 10. Teil des Präparates unlöslich geworden war; das nach Kobert gewonnene Präparat ist das von Merck ausgegebene Ricin.

2. Isolierungsverfahren nach Jacoby.

Einen weiteren Schritt in der Ricindarstellung und chemischen Charakterisierung des Giftes unternahm Jacoby, indem er zunächst auf Grund der älteren Angaben von Stillmark, Cushny und Brieger ebenfalls die Salzfällung zur Isolierung der Giftfraktion verwendete, jedoch hierbei nach dem Muster der Hofmeisterschen Fraktionierungsmethode Fällungsversuche mit Ammonsulfat in systematischer Weise vornahm.

Bereits Stillmark und Cushny zeigten, daß Ricin quantitativ durch Aussalzen mit Magnesiumsulfat gefällt werden kann, zumal wenn die Lösung, wie es Cushny vornahm, durch 24-stündiges Schütteln mit dem Salze vollständig gesättigt wurde; eine Albumose, welche im Filtrate der Magnesiumsulfatfällung durch Salzsäure unvollständig und durch Ammoniumsulfat vollständig gefällt werden kann, erwies sich nach Cushny ungiftig, so daß in der Tat das gesamte Gift der Globulinfraktion angehören sollte. Brieger, der das Mercksche Ricin mit Magnesiumsulfat fraktionierte, wobei er nach dem Aussalzen die Lösungen längere Zeit erst bei Zimmertemperatur, dann bei Bruttemperatur und dann wieder bei Zimmertemperatur stehen ließ, fand im Magnesiumsulfatniederschlag ein Gift, das wohl die für die Ricinvergiftung typischen Blutungen, aber keine sulzige Nekrose des Unterhautzellgewebes erzeugte, während das Filtrat der Magnesiumsulfatfällung ein Gift enthielt, das wieder keine Spur einer Entzündung hervorrief, die Kaninchen jedoch unter starker sulziger Infiltration des Unterhautzellgewebes tötete. Jacoby verfuhr folgendermaßen: 0,6 g Merckschen Ricins wurden in 75 ccm 10-proz. Kochsalzlösung und 25 ccm Glyzerin gelöst; 0,85 ccm dieser Lösung töteten in 24—36 Stunden 1 kg Kaninchen unter typischen Sym-

ptomen. 10 ccm dieser Lösung wurden mit gesättigter Ammonsulfatlösung nacheinander auf $^1/_{10}$ Sättigung (Fraktion I), $^6/_{10}$ (Fraktion II) und $^8/_{10}$ (Fraktion III) Salzsättigung gebracht, die erhaltenen Niederschläge durch Zusatz von Wasser mit Hilfe des auf dem Filter verbliebenen Ammonsulfatrestes gelöst, durch erneuten Zusatz der entsprechenden Menge Salzlösung wieder ausgefällt und schließlich in 20 ccm einer Glyzerinkochsalzlösung (10 Proz.) gelöst. Die Prüfung der einzelnen Fraktionen ergab folgendes:

Tabelle VIII.

Fraktion I $^1/_{10}$ Sättigung	Fraktion II $^1/_{10}$—$^6/_{10}$ Sättigung	Fraktion III $^6/_{10}$—$^8/_{10}$ Sättigung
5 ccm töten nicht ein 1600 g schweres Kaninchen, also über 3 ccm nicht 1 kg Kaninchen.	1 ccm tötete in 24 Stunden ein 1190 g schweres Kaninchen mit typischem Sektionsbefund, also 0,8 ccm sind für 1 kg tödlich.	10 ccm bewirken bei einem Kaninchen von 1662 g nur lokale Reizung.

Es ist somit bei weitem der größte Teil der toxischen und, wie hinzugefügt werden soll, auch der agglutinierenden Wirkung in die Fraktion II $^1/_{10}$—$^6/_{10}$ gegangen, welche Fraktion stärker wirksam war, als theoretisch zu erwarten war, während die beiden anderen Fraktionen nur Spuren dieser Gifte enthielten. Die auf diese Weise mit Ammonsulfatfällung gefundene Grenze entspricht ungefähr der durch das Magnesiumsulfat nach STILLMARK und CUSHNY erzielten Fällbarkeit.

Nachdem mit Hilfe dieser Methode das unwirksame Eiweiß entfernt worden war, führte JACOBY die weitere Reinigung der wirksamen Fraktion mit Hilfe der Trypsinverdauung durch, da, wie schon früher erwähnt und wie noch ausgeführt werden soll, das rohe Ricin gegen Trypsin eine gewisse Resistenz zeigt. Die in der eben beschriebenen Weise durch fraktionierte Ammonsulfatfällung bei $^6/_{10}$ Sättigung gewonnene wirksame Eiweißfraktion wurde nunmehr einer länger dauernden Trypsinverdauung ausgesetzt.

Da das Gift bei $^6/_{10}$ Salzsättigung schon ausfällt, das Trypsin aber erst bei unvollkommener Ammonsulfatsättigung, so war es möglich Trypsin zu benützen, welches durch entsprechende Vorbehandlung von allen Substanzen, die bis zur $^6/_{10}$-Sättigung ausgefällt werden können, befreit war; auf diese Weise konnte nach Beendigung der Verdauung das Trypsin dann von Ricin getrennt werden. Für den besonderen Zweck wurde das Trypsinpräparat folgendermaßen hergestellt: Frisch vom Schlachthaus bezogene Rinder-Bauchspeicheldrüsen werden über Nacht kühl gehalten, zerhackt und mit Toluolwasser bei Brutschranktemperatur der Autolyse überlassen. Nach mehrwöchentlicher Selbstverdauung wird der ungelöste Rückstand abfiltriert, das Filtrat weiter im Brutschrank belassen und nach einigen Monaten mit gesättigter Ammonsulfatlösung so versetzt, daß eine Salzkonzentration von 65 Proz. erreicht wird. Nach mehrstündigem Stehen wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit festem Ammonsulfat gesättigt. Der bei Salzsättigung erhaltene Niederschlag wird mit gesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen, dann dialysiert und in 1-proz. Kochsalzlösung gelöst; auf diese Weise wird eine stark eiweißverdauende Flüssigkeit erhalten.

Das käufliche Ricin wird nun durch mehrmaliges Aussalzen mit gesättigter Ammonsulfatlösung bei $^{6}/_{10}$-Sättigung und erneutes Lösen von den anhaftenden, bei höherer Salzkonzentration erst ausfallenden Eiweißkörpern und Spaltungsprodukten befreit und mit dem gereinigten Trypsin unter Zusatz von Toluol 5 Wochen bei neutraler Reaktion im Brutschrank verdaut. Nach Beendigung der Digestion wird abermals die Flüssigkeit mit gesättigter Ammonsulfatlösung bei einer Sättigungsgrenze von 60 Proz. gefällt, der sehr geringfügige Niederschlag nach mehrstündigem Stehen abfiltriert, mit der entsprechenden Salzlösung gewaschen, mehrfach umgefällt und schließlich in 10-proz. Kochsalzlösung gelöst. Nach Jacoby wandert das das Ricin begleitende Eiweiß in Form seiner Spaltungsprodukte aus den Fällungsgrenzen des Giftes hinaus, und dieses kann auf die geschilderte Weise eiweißfrei dargestellt werden. Die Eigenschaften des nach Jacoby dargestellten Ricins sind folgende: Das reine Gift wird im Gegensatze zu dem eiweißhaltigen durch Trypsin sowie durch Wasserstoffsuperoxyd rasch zerstört; setzt man dagegen zu einem ungereinigten Ricintrypsingemisch nach einiger Zeit der Einwirkung neues Trypsin, so bleibt das Gift unzerstört. Das Gift dialysiert nicht innerhalb 24 Stunden und zeigt selbst bei einer Konzentration von 100 tödlichen Dosen pro 1 kg Kaninchen im Kubikzentimeter keine Biuretreaktion. Ebenso sind die Reaktionen nach Millon, Adamkiewicz, Molisch, sowie die Xanthoproteinprobe negativ; mit Sublimat, Platinchlorid und Pikrinsäure entsteht keine sichtbare Trübung, dagegen mit Gerbsäure und Jodquecksilberkalium; die Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäurefällung ergeben wegen Ammonsulfatgehaltes des Präparates kein sicheres Resultat.

In derselben Weise wie Jacoby stellte Hausmann ein analoges Präparat aus dem Abrin dar, welches ebenfalls keine typischen Eiweißreaktionen mehr aufwies. Später verwendete Brieger nach demselben Prinzip die Papayotinverdauung zur Darstellung eines eiweißfreien Ricins, jedoch ohne Erfolg; ebenso scheiterten die zu demselben Zwecke unternommenen Versuche, Ricin durch proteolytisch wirkende Bakterien, wie Typhus-, Cholerabakterien u. a., abbauen zu lassen. Alle Methoden, auf diesem Wege das Eiweiß zu entfernen, führten zu keinem befriedigenden Resultate, indem selbst nach wochenlanger Einwirkung der Bakterien die Ricinwirkung zwar nicht beeinträchtigt worden war, aber auch die Eiweißreaktion immer noch deutlich auftrat.

Jacoby sah auf Grund seiner methodisch so wichtigen und interessanten Isolierungsversuche das Ricintoxin und das Ricinagglutinin als eiweißfreie Substanzen an und betrachtete das diesen Toxinpräparaten anhaftende Eiweiß als biologisch völlig indifferent. Indessen muß, wie schon früher hervorgehoben wurde, bemerkt werden, daß die empfindlichsten Eiweißreaktionen weit hinter den biologischen zurückstehen und daß die ungemein große Wirksamkeit der Toxinpräparate eine Giftwirkung noch in Verdünnungen zuläßt, in denen sich Eiweiß mit den gewöhnlichen Eiweißreagentien eben nicht mehr nachweisen läßt. Daß indessen auch die gereinigten „eiweißfreien" Toxinpräparate Jacobys und Hausmanns eiweißhaltig waren, geht, wenn auch nicht mit einwandfreier Sicherheit, so doch mit großer Wahrscheinlichkeit schon daraus hervor, daß diese Präparate mit geeignetem Immunserum zur spezifischen Präzipitinbildung befähigt

waren, also zu einer Reaktion, die nach unseren jetzigen Kenntnissen wohl als Eiweißkolloidreaktion angesehen werden muß*). Endlich scheint auch für die Eiweißnatur dieser Gifte einerseits die relative Resistenz der Rohgifte gegen Trypsin zu sprechen, die ja ziemlich parallel geht mit der Schwerangreifbarkeit der Phytoproteine überhaupt, andererseits die Zerstörbarkeit der gereinigten Gifte durch die Trypsinproteolyse, wie sie sich aus den JACOBYschen Versuchen ergibt. In der Tat scheinen auch weitere von OSBORNE, MENDEL & HARRIS ausgeführte sorgfältige Untersuchungen gezeigt zu haben, daß den Ricingiften Eiweißcharakter zukommt.

3. Isolierungsversuche von OSBORNE, MENDEL & HARRIS.

Diese Forscher gingen bei ihren Untersuchungen über die Natur der Ricinantigene von der Species des Ricinus zanzibarensis aus, welche Ricinusart wegen der Größe ihrer Samen eine leichte Entfernung der Schalen gestattet. Die entschalten Samen wurden gemahlen, dann mit Aether behufs Entfernung des Oeles gewaschen, hierauf das nahezu ölfreie Mehl mit 10-proz. Kochsalzlösung ausgezogen und die klare Flüssigkeit dialysiert; das bei der Dialyse sich abscheidende Ricinglobulin wurde abfiltriert und das Filtrat teils mit Magnesiumsulfat, teils mit Ammoniumsulfat gesättigt; die auf diese Weise erhaltenen Niederschläge, welche aus einem Gemenge verschiedener Körper bestehen, enthalten quantitativ die toxische Substanz. Durch fraktionierte Ammonsulfatfällung konnte die Lösung der Niederschläge zerlegt werden, wobei die Fällungsgrenzen für die Fraktion der wirksamen Gifte zwischen $^1/_5$—$^1/_3$ Sättigung lag. Wurde bei der Fraktionierung der Extrakte von der Dialyse gegen Alkohol Gebrauch gemacht, so ging ein großer Teil des Ricins in eine fast ganz ungiftige, albuminatartige Form über. Es konnte festgestellt werden, daß die im Ricinussamen enthaltenen Eiweißkörper vornehmlich aus dreierlei Gruppen bestehen: 1) aus einem in reichlichen Mengen vorhandenen, in Oktaëdern kristallisierenden Globulin, das schon RITTHAUSEN bekannt war, 2) aus einem in kleineren Mengen sich vorfindenden, zwischen 60—70^0 koagulierenden Albumin, und 3) aus Albumosen. Die giftige und agglutinierende Wirkung findet sich nur in den koagulablen Eiweißkörpern und ist niemals in Präparaten enthalten, die frei von Albumin sind, so daß diese Autoren das Albumin als den Träger der physiologischen Wirkungen des Ricins ansehen. Auch die Trypsinverdauung vermag die Ricinwirkung von dem Albumin nicht zu trennen, da durch dieselbe die Toxizität im gleichen Schritt schwindet, wie die Koagulierbarkeit und die Biuretreaktion. Das wirksamste, rein dargestellte Ricinalbumin unterschied sich weder in der Elementarzusammensetzung (C = 52,01 Proz.; H = 7,02 Proz.; N = 16,56 Proz.; S = 1,29 Proz.; O = 23,12 Proz.), noch in der Koagulationstemperatur, den Farb- und Fällungsreaktionen, der spezifischen Drehung, der Stickstoffverteilung von den gewöhnlichen Proteinen. Die große Giftigkeit der erzielten Präparate, von denen 0,0005 mg die letale Dosis pro Kilogramm Kaninchen repräsentierten, macht nach der Ansicht der Autoren die Annahme einer bloßen Beimengung der wirksamen Sub-

*) Siehe auch LANDSTEINER: Hämagglutination und Hämolyse in C. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Bd. II, 1, S. 404.

stanz zum Albumin unwahrscheinlich, zumal auch die albuminreicheren Präparate sich als die toxischeren erwiesen. Durchaus parallel mit der hohen Giftigkeit der Präparate ging auch deren Hämagglutinationsvermögen, das in manchen Versuchen schon bei einem Gehalt der Mischung von 0,001 Proz. an Ricin auftrat. Die Agglutinationswirkung geht beim Erwärmen auf Koagulationstemperatur verloren.

Bei einem Ueberblick über die so zahlreichen Versuche, die wirksamen Prinzipien des Ricins und Abrins in ihrer chemischen Natur zu erkennen, muß man sich wohl der Ansicht jener anschließen, welche diese Körper entweder als Eiweißkörper oder als mit den Eiweißkörpern nach unseren gegenwärtigen Methoden untrennbar verbundene giftige Produkte ansehen; gegen die Eiweißnatur lassen sich keinerlei stichhaltige Gründe anführen.

4. Versuche zur Trennung der einzelnen Giftkomponenten des Ricins und Abrins.

Schon Cushny & Müller war es aufgefallen, daß die mit Ricin vergifteten Tiere während des Lebens keine Agglutination ihrer Blutkörperchen zeigten, so daß die Ricinagglutination nicht als Vorbedingung der toxischen Ricinwirkung anzusehen wäre. Die nun verschiedentlich beobachtete Resistenz der Giftwirkung gegen proteolytische Fermente gab dann weiter Anlaß zur Prüfung, ob die verschiedenen Giftqualitäten des Ricins eine gleiche oder verschiedene Widerstandsfähigkeit gegenüber diesen Fermenten aufweisen und so Anhaltspunkte für die Möglichkeit ihrer Trennung ergaben. Bereits Repin zeigte, daß die spezifische Giftwirkung des Abrins auf die Conjunctiva durch die Verdauungssäfte nicht abgeschwächt werde und Cushny & Franz Müller konnten dann durch quantitative Versuche die große Widerstandsfähigkeit des Ricins gegen Trypsin nachweisen. Während jedoch nach Müller weder die toxische noch die agglutiniernde Wirkung des Ricins durch selbst lang andauernde Trypsinverdauung geschädigt werden sollte, büßt das mit Pepsinsalzsäure behandelte Ricin seine Wirkung auf das Blut in vitro völlig ein; da dabei die spezifische Giftwirkung des Ricins intakt bleibt, so wäre nach Müller in der Pepsinverdauung ein Mittel zur Trennung der allgemeinen Giftwirkung von der Blutkörperchenwirkung gegeben. Doch erzeugt nach Jacoby auch das durch die Pepsinsalzsäure erhaltene agglutininfreie, toxische Ricinantigen ein Immunserum sowohl gegen das Toxin, wie auch gegen das Agglutinin. Eine ähnliche Trennung des Agglutinins vom Toxin gelingt auf diese Weise beim Abrin nicht, da das Agglutinin des Abrins in demselben Maße gegen eine kurze Pepsinsalzsäureverdauung relativ resistent bleibt, wie das Toxin. Auch Kobert fand, daß das Ricin sowohl vom Trypsin wie von Papayotin nicht wesentlich geschwächt wird. Es geht indes schon aus den früheren Erörterungen hervor, daß die Resistenz dieser Gifte gegenüber beiden Arten der Proteolyse, sowohl der peptischen wie der tryptischen, nur eine relative ist und daß naturgemäß eine längere, zweckmäßig vorbereitete fermentative Hydrolyse mit der allmählichen Aufspaltung der Phytoproteine auch eine völlige Zerstörung dieser Eiweißgifte herbeiführt.

Auch noch auf einem anderen Wege vermochte Müller eine Trennung der rein toxischen und der agglutinierenden Komponente

des Ricins herbeizuführen, indem er Ricin mit roten Blutkörperchen behandelte: hierbei wird von den agglutinierten roten Blutkörperchen das Ricinagglutinin völlig adsorbiert, während in dem Filtrat eine agglutininfreie Toxinlösung übrig bleibt. Allerdings wird hierbei von roten Blutkörperchen auch das Toxin teilweise adsorbiert, so daß es auf diesem Wege nicht gelingt, etwa ein toxinfreies Ricinagglutinin zu gewinnen, wie es ja überhaupt noch fraglich bleibt, ob eine scharfe Trennung der beiden Giftkomponenten möglich ist und ob nicht die beobachteten Differenzen einfach durch die quantitativ verschiedenen Wirkungen eines und desselben Eiweißkörpers erklärt werden können; für diese Annahme scheint mir wohl die Tatsache zu sprechen, daß auch die agglutininfreien Ricinlösungen Antiagglutinine erzeugen, wie dies JACOBY feststellen konnte. Freilich ist andererseits zu berücksichtigen, daß es LANDSTEINER & RAUBITSCHEK, sowie v. EISLER & v. PORTHEIM gelang, atoxische pflanzliche Agglutinine aufzufinden.

Es mag hier noch darauf verwiesen werden, daß sowohl die Methode, durch Verdauungsfermente das Gift aus den Eiweißgemischen darzustellen, als auch die Adsorptionsmethode, das Gift an rote Blutkörperchen zu binden, von DANYSZ einerseits, von MADSEN & WALBUM andererseits zur Trennung der Ricin-Antiricin-Verbindung erfolgreich verwendet wurde. Von Interesse ist es auch, daß, wie MORGENROTH & ASCHER jüngst berichteten, die Bindung des Abrins und seines Antitoxins in salzsaurer Lösung gehemmt wird und daß aus neutralen Gemischen von Abrin und Antiabrin durch Salzsäure-, ja sogar durch Weinsäurezusatz (1-stündige Einwirkung von $n—n/_{20}$ Salzsäure) die beiden Komponenten wiedergewonnen werden können, also ähnlich wie bei dem Cobragift (MORGENROTH), Diphtheriegift (MORGENROTH-DOERR), Dysenteriegift (DOERR), Labenzym (MORGENROTH, JACOBY) und Botulismusgift (LEUCHS). Schon LANDSTEINER & JAGIČ vermochten aus Abrinverbindungen durch Behandlung derselben mit Säuren oder Alkalien das Abrin abzuspalten, wie auch LANDSTEINER & REICHER aus Ricinhämagglutininverbindungen durch Extraktion derselben mit 1-proz. Kochsalzlösung bei 50^0 das Ricinagglutinin wiedergewinnen konnten, Verhältnisse, auf welche weiter unten noch hingewiesen werden soll.

5. Adsorptionsverbindungen des Ricins und Abrins.

Bereits STILLMARK & CUSHNY berichten, daß es eine der merkwürdigsten Eigenschaften des Ricins sei, daß dasselbe mit allen Niederschlägen, besonders mit anderen Proteiden, aber auch mit anderen suspendierten und emulgierten Körpern niederfällt. CUSHNY hat diese Eigentümlichkeit des Ricins zu benutzen versucht, um Ricin durch Erzeugung von anorganischen und organischen kolloiden Niederschlägen aus seinen Lösungen auszuscheiden. Wird eine Lösung des Ricins, durch welche stundenlang ein Kohlensäurestrom durchgeleitet worden war, ohne einen Niederschlag zu erzeugen, zu Blutserum zugesetzt und jetzt Kohlensäure durchgeleitet, bis ein Niederschlag entsteht, so ist dieser letztere sehr giftig und bleibt es, selbst nachdem er lange ausgewaschen worden war. Oder wird zu einer Ricinlösung, die mit Salzsäure ausgefällt worden war und mit dieser Säure keine weitere Trübung mehr gab, eine Eiweißlösung

zugesetzt, in welcher die Salzsäure einen Niederschlag erzeugt, so haftet diesem Niederschlag das Ricin an. Aber auch an geronnenem Eiweiß klebt das Ricin; wenn man Fibrinstücke in Ricinlösungen einige Zeit liegen läßt, so kann das Gift selbst durch andauerndes, bis zum Verschwinden der Proteinreaktionen im Waschwasser fortgesetztes Waschen mit Wasser und Kochsalz vom Fibrin nicht mehr getrennt werden; erst beim Waschen mit einer Sodalösung nimmt die Waschflüssigkeit das Gift auf. Doch kann man nach Cushny das Ricin auch mit andersartigen Absorbentien gewinnen. Wenn man z. B. eine Ricinlösung mit einer Barytlösung mischt, einen etwaigen Niederschlag abfiltriert und dann den Baryt mit Kohlensäure ausfällt, so enthält der Baryumkarbonatniederschlag viel Ricin; ebenso konnte Cushny aus saurer Ricinlösung mit benzoesaurem Natrium einen giftigen Niederschlag erhalten. Dagegen gelingt es nicht, wie Jacoby gezeigt hat, in Ricinlösungen, welche nach einer alten Beobachtung von Schaer mit Wasserstoffsuperoxyd Eiweißniederschläge geben, mit diesem Mittel auch den wirksamen Körper niederzuschlagen; derselbe bleibt in Lösung. Zu bemerken ist, daß Elfstrand in Crotinlösungen mittels Calciumchlorids wirksame Niederschläge erhielt, die jedoch, sobald sie eiweißfrei gewaschen worden waren, auch ihre Wirkung einbüßten.

Landsteiner hat mit seinen Schülern Stankovič & Raubitschek die Fähigkeit sowohl des Ricins als auch des Abrineiweißes, von verschiedenen Stoffen adsorbiert zu werden, systematisch untersucht und dabei festgestellt, daß sowohl das Eiweiß der Abrin- und Ricinlösungen, als auch die wahrscheinlich aus Eiweiß bestehenden, in diesen Lösungen enthaltenen Agglutinine von den verschiedensten festen Proteinsubstanzen, wie z. B. Kasein, Fibrin, koaguliertes Serumeiweiß, Seide gebunden werden; die entstehenden Verbindungen lassen sich durch Erwärmen, ferner durch Einwirkung von Säuren und Basen teilweise wieder zerlegen, eine Beobachtung, die auch Jacoby bei der Adsorption des Pepsins, Labs und Trypsins durch Eiweiß bestätigen konnte. Durch Behandeln von Kasein mit Acetanhydrid, alkoholischer Schwefelsäure, Acetylchlorid wird dessen Bindungsvermögen für Abrinagglutinin vermindert oder aufgehoben und kann durch Verseifen der gebildeten Produkte wiederhergestellt werden. Die Aufnahme des Abrinagglutinins durch die verschiedenen Eiweißkörper wird nach den Untersuchungen von Landsteiner & Stankovič am besten durch folgende Tabelle (s. S. 807) dargestellt.

In ähnlicher Weise verhalten sich auch Rincinlösungen, die, wie Landsteiner & Raubitschek untersuchten, auch gegenüber lipoiden Stoffen, wie Protagon und Cholestearin, ein ähnliches Verhalten zeigen, wie gegenüber Eiweißkörpern; sowohl die agglutinierenden, wie auch die toxischen Stoffe des Ricins werden hierbei von den Lipoiden aufgenommen.

Bemerkenswert bleibt ein gewisser Zusammenhang der Adsorptionsfähigkeit dieser Phytoproteine durch die genannten Stoffe mit der Spezifizität ihrer agglutinierenden Wirkung. Es hat sich nämlich bei den angeführten Versuchen ergeben, daß mit wachsender Spezifizität der Agglutinine die Eigenschaft derselben Antigene, von den angewendeten Proteinsubstanzen aufgenommen zu werden, ab-

Tabelle IX.

Eiweißgehalt der Abrinlösung in Prom.*)	Adsorption durch	Agglutininabnahme in Proz.
2,1	Kasein	50
0,7	„	90
0,4	„	90
0,02	„	100
0,7	Fibrin	20
0,4	„	20—30
0,04	„	50—75
0,8	Formaldehyd-Kasein	50
0,35	„	50
0,02	Serumeiweiß, feucht	33
0,2	Seide	50
0,02	„	90—100

nahm. So werden Abrin und Ricin, welche scheinbar auf alle bisher untersuchten Blutarten von Warm- und Kaltblütern, wenn auch in verschiedenem Grade einwirken**), in viel stärkerem Grade adsorbiert, als etwa die spezifischen Immunagglutinine oder das viel begrenzter, daher auch spezifischer agglutinierende Crotin, welches nur gewisse Blutarten, insbesondere die vom Schwein, vom Frosch und vom Hecht, schwächer die vom Rind, Schaf, Pferd zusammenballt, die vom Kaninchen und in schwächerem Grade auch die der Katze dagegen löst***). Auch Kaolin, geschlemmte Kreide, Tierkohle adsorbieren die Phytagglutinine, wobei der dadurch bedingte Eiweißverlust der agglutinierenden Lösungen dem Agglutininverlust parallel geht. Nicht ohne Interesse ist dabei die Beobachtung, welche Raubitschek & Wilenko in Weiterführung der Untersuchungen Landsteiners machten, daß Blutkörperchen, welche mit gewissen Phytagglutininen bereits beladen worden waren, für eine andere Art der Phytagglutinine ein geringeres Aufnahmsvermögen, dagegen für Serumagglutinine und Immunhämolysine unverminderte Aufnahmsfähigkeit (Bindungsvermögen) besitzen.

Für den chemischen Mechanismus der Agglutination der roten Blutkörperchen ist endlich von Wichtigkeit die alte Feststellung Stillmarks, die neuerdings von v. Liebermann & Guyot bestätigt wurde, daß es die Stromata der roten Blutkörperchen sind, welche

*) Eine Abrinlösung von 1 Prom. Eiweiß agglutinierte in 500-facher Verdünnung eben noch die doppelte Menge 5-proz. gewaschener Gänseblutaufschwemmung.

**) Nach Miessner & Rewald, sowie auch schon nach Elfstrand findet die „Konglutination" der roten Blutkörperchen durch Ricin am stärksten bei den Blutkörperchen der Taube statt; hierauf folgen Meerschweinchen, Schwein, Kaninchen, Katze, Mensch, Hund, Rind, Pferd, Huhn; Ziegen- und Schafblutkörperchen werden überhaupt nicht konglutiniert; Rinderserum soll den Vorgang der Konglutination beschleunigen. Die Blutkörperchen ricinimmuner Tiere werden in gleicher Weise, wie die normaler Tiere konglutiniert. Nach Miessner & Rewald ist die Konglutination ein ausgezeichnetes Mittel zum Nachweis von Ricinussamen in verfälschten Futtermitteln, da die gebräuchlichsten Futtermittel des Handels rote Blutkörperchen nicht konglutinieren. Ausführliche Angaben über die Empfindlichkeit der verschiedenen Blutarten finden sich bei F. Assmann, l. c.

***) Auf das Blut des Menschen, Hundes, Meerschweinchens, der Ratte, des Huhnes, der Taube und Gans hat das Crotin nach Assmann überhaupt keine Einwirkung.

eine Verbindung mit den wirksamen Ricinbestandteilen eingehen und dadurch die Agglutination der roten Blutkörperchen herbeiführen; diese wohl ebenfalls als Adsorptionsverbindung aufzufassende Vereinigung von Stromata und Ricin kann nach v. Liebermann durch Einwirkung verdünnter Salzsäure wieder zerlegt und das Ricinagglutinin in wirksamer Form wiedergewonnen werden, analog den bei der Abrinagglutination durchgeführten Versuchen von Landsteiner & Jagič; durch Einwirkung von Alkalien (Natronlauge) gelingt die Zerlegung der Agglutinin-Stroma-Verbindung jedoch nicht.

6. Ueber die Lipoidlöslichkeit des Ricins.

Wie schon bei den bakteriellen Toxinen erwähnt wurde, ließ sich auch bei dem Ricingifte eine gewisse Lipoidlöslichkeit feststellen, eine Beobachtung, die größeres Interesse beansprucht. Schon Pascucci hatte, allerdings im Gegensatze zu den späteren Angaben von Neuberg & Rosenberg, die Beobachtung gemacht, daß Ricin nach Lecithinzusatz die Fähigkeit, hämolytisch zu wirken, erlangt; die neueren Beobachtungen von de Waele, sowie Dold und Ungermann zeigen deutlich, daß Ricingiftlösungen durch geringfügige Lecithinzusätze, wie Bruchteile einer 1-prom. Lecithinsuspension, in der Weise „aktiviert" werden können, daß eine deutliche Verkürzung der Inkubationszeit der an Meerschweinchen ausgeprobten Giftwirkung, so z. B. von 21 Stunden der nicht „aktivierten" Kontrollösung auf 9 Stunden der mit Lecithin versetzten Lösung, eintritt; ölsaures Natrium hatte keinerlei „aktivierende" Wirkung, wohl aber frisches, steriles, komplementhaltiges Serum.

c) Phasine.

Zum Unterschiede von den allgemeine Giftwirkungen entfaltenden Pflanzengiften Ricin, Abrin, in schwächerem Maße auch Crotin und Robin, konnten von Landsteiner & Raubitschek in den Samen einzelner Papilionaceen, wie in den Samen von Bohnen (Phaseolus), Erbsen (Pisum), Linsen (Ervum) und Wicken (Vicia), intensiv wirkende und völlig ungiftige Hämagglutinine aufgefunden werden, die, was ihre agglutinierende und zum Teile auch eiweißfällende*) Fähigkeit anlangt, den oben erwähnten Phytotoxinen an die Seite gestellt werden können; es teilt auch mit diesen die agglutinierenden Wirkungen auf Leukocyten, sowie auf in NaCl-Lösung suspendierte Zellen einzelner Körperorgane, wie Katzen-, Hunde-, Hühnerleberzellen und Hundenierenzellen (Wienhaus), ebenso die Agglutinationswirkung auf Stromata oder auf mit Formalin behandelte rote Blutkörperchen (Guyot, Wienhaus); das Agglutinin kann ebenfalls durch verdünnte Salzsäure aus seiner Verbindung wieder frei gemacht werden (Wienhaus). Insbesondere zeichnen sich die aus Bohnen dargestellten Extrakte durch eine starke, zumal Tauben-, Pferde- und Kaninchenblut agglutinierende Fähigkeit aus. Kobert, welcher

---

*) Während Landsteiner & Raubitschek eine eiweißfällende Wirkung der Bohnenextrakte auf Hühner- und Pferdeserum beobachten konnten, fand Wienhaus Hühnerserum, seröses Exsudat, Hühnereiweiß-, Kaseinlösungen, sowie frische Kuhmilch, welche durch Ricin, Abrin und Crotin zum Gerinnen gebracht wird, durch Phasin unbeeinflußt; es trat weder Präzipitation noch Gerinnung ein.

durch seine Schüler Assmann und Wienhaus dieser Beobachtungen Landsteiners & Raubitscheks nachprüften und durch das Studium weiterer ungiftiger Hämagglutinine ergänzen ließ, gab diesen Stoffen, welche auch von v. Eisler & v. Portheim in einigen Solanaceen, und zwar in den Samen einiger Daturaarten aufgefunden worden sind, den Namen Phasin (Bohnenagglutinin). Von den zahlreichen, aus verschiedenen Phaseolus- und Sojaarten von Wienhaus & Assmann dargestellten Phasinen erwies sich das aus der Spielart Wachsbohne (Flageolet) erzeugte Phasin für Kaninchen- und Hammelblut besonders wirksam und übertraf diesbezüglich die Wirkung des gewöhnlichen Bohnenphasins. Auch ein aus Caeavaliasamen, einer nur in heißen Klimaten gedeihenden Phaseoleenart, gewonnenes Phasin war gut wirksam, wobei sich wieder andere Blutarten, nämlich Katzen-, Pferde- und Meerschweinchenblutkörperchen als die empfindlichsten zeigten.

Was nun die chemischen Eigenschaften dieser ungiftigen Pflanzenagglutinine anlangt, welche nach den Untersuchungen von Landsteiner*) und Raubitschek Antigene resp. spezifisch wirkende Antiagglutininbildner sind, so zeigen sie durchaus die bekannten, durch die Natur der entsprechenden Pflanzenproteine bedingten Reaktionen, welche nahezu völlig mit den beim Riccinagglutinin beobachteten übereinstimmen. Bereits Landsteiner & Raubitschek haben an ihren mit physiologischer Kochsalzlösung aus den gepulverten Samen nach 24-stündigem Stehen im Eisschrank hergestellten Extrakten festgestellt, daß die wirksame Substanz nach dem Ansäuern des Extraktes, wodurch ein Eiweißniederschlag ausfällt, im Filtrat bleibt, durch Alkohol, Ammonsulfat in wirksamer Form aus den Lösungen ausgeschieden werden kann, gegen Salzsäure und Sodalösung ziemlich resistent ist, nur schwer dialysiert, wenn auch etwas leichter als Ricin, und durch Kochen, wobei Koagulation der Eiweißlösung eintritt, zerstört wird; Pferde- und Hühnerserum lieferten mit dem Bohnenextrakt Fällungen. Nach Wienhaus ist das Phasin ein Gemenge eines agglutinierenden Globulins und Albumins, da nach ihm auch die durch Säurezusatz, sowie nach der Verdünnung der Lösung mit destilliertem Wasser ausfallenden Globuline eine merkliche Menge des Agglutinins enthalten; das Agglutinin verliert erst bei Erhitzen seiner Lösungen über 90°, bei Erhitzen des Trockenpräparates auf 133° seine Wirksamkeit, was wohl auch durchaus im Einklange mit den langsam eintretenden Zustandsänderungen getrockneter Eiweißkörper steht; auch die von Wienhaus erhobene Tatsache, daß die Andauung durch Pepsin, Trypsin und Papain die agglutinierende Wirkung des Phasins unter den gewählten Versuchsbedingungen und bei Ueberschuß von Eiweiß nicht zu zerstören imstande ist, spricht durchaus nicht gegen die Eiweißnatur des Phasins, welches höchstwahrscheinlich bei weiterer fermentativer Proteolyse den größten Teil seiner Wirkung einbüßen dürfte; für die Annahme von Wienhaus, das Phasin sei eine eiweißähnliche Substanz oder ein Enzym, lassen sich aus diesen Befunden keine Anhaltspunkte gewinnen. Kurzdauernde Einwirkung von gewissen Konservierungsmitteln, wie Toluol, Chloroform, Fluornatrium, Wasserstoffsuperoxyd sowie Formaldehyd (3,6 Proz.) schä-

---

*) Siehe die Angaben Landsteiners in Oppenheimers Handb. der Biochemie, Bd. II, 1, S. 406.

digt das Phasin nicht, dagegen längerdauernde Formolwirkung. Die Ungiftigkeit der Phasine, welche durch Landsteiner & Raubitschek durch Einträufeln des Extraktes in den Bindehautsack des Kaninchenauges, sowie durch intraperitoneale Injektion großer Mengen desselben an Mäusen, Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen, durch Wienhaus mittels Prüfung an Katzen und Tauben, deren Blut für das Phasin besonders empfindlich ist, erwiesen worden ist, beweist, daß der durch die giftigen Phytotoxine herbeigeführte Tod nicht auf die agglutinierende Komponente des Ricins und Abrins zurückgeführt werden kann, wie dies schon aus den Beobachtungen von Cushny & Müller auch hervorgeht. Für die Nichtidentität beider Komponenten der toxischen und der agglutinierenden im Ricin und Abrin kann indes auch die Beobachtung ungiftiger Phytoagglutinine meines Erachtens keinen strikten Beweis bilden.

d) Die giftigen Antigene der Amanitaarten.

1. Allgemeine chemische und biologische Eigenschaften der Amanitagifte.

Die Gifte der zu der Gruppe Amanita gehörigen Pilze, insbesondere jene der Amanita s. Agaricus phalloides, des sogenannten Knollenblätterschwammes oder Schierlingpilzes, und der Amanita muscaria, des Fliegenschwammes, haben seit jeher wegen der für Menschen und Tiere so ungemein deletären Wirkung großes Interesse erweckt; gehören doch die aus der Amanita gewonnenen Gifte zu den stärkst wirkenden Alkaloiden, wie z. B. das in der Amanita muscaria enthaltene Muscarin.

Seit Kobert im Jahre 1891 in den wässerigen und Kochsalzauszügen der getrockneten Pilze von Amanita phalloides ein äußerst intensiv wirkendes hämolytisches Gift entdeckt hat, das sogar die bis dahin bekannten stärksten hämolysierenden Gifte der Saponinsubstanzen an Wirkung noch übertraf, waren diese Substanzen wiederholt Gegenstand eifrigster Studien, und es ist insbesondere das Verdienst zweier amerikanischer Forscher, von Abel & Ford, die Kenntnis der in den Pilzen enthaltenen giftigen Antigene gefördert zu haben. Bereits Calmette versuchte nach Koberts Angaben gegen gewisse dieser Gifte Tiere zu immunisieren, doch hat in neuester Zeit erst Ford in einer großen Reihe ausgedehnter Untersuchungen, die an Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen und Pferden ausgeführt worden waren, die antigene Natur der hier in Frage kommenden Gifte erweisen können; das Blutserum der zum Teile mit Zellextrakten, zum Teile mit den aus diesen dargestellten gereinigten Körpern immunisierten Tiere hatte vorwiegend starke antihämolytische, bei manchen Antigenen auch antiagglutinierende und zuweilen auch, was besonders bemerkenswert ist, antitoxische Eigenschaften, die allerdings an Wertigkeit bedeutend hinter den antihämolytischen zurückblieben. Während es z. B. Ford gelang, mit dem Amanitahämolysin rasch ein hochwertiges Antihämolysin zu erzielen, welches noch in einer Verdünnung von 1:1000 und 1:5000 imstande war, eine Hämolysinmenge zu neutralisieren, welche 1 ccm einer 5-proz. Kaninchenblutkörperchen-Aufschwemmung komplett löste, kann mit dem vom Hämolysin befreiten Amanitatoxin nur eine Immunität erzeugt werden, welche die Tiere

gegen die 5—6-fache letale Dosis schützt, und 1 ccm eines solchen Immunserums vermag bloß 3—4 tödliche Dosen zu neutralisieren. Auch Radais-Sartory erreichte vor einiger Zeit durch wiederholte intraperitoneale Einspritzungen von Pilzpreßsaft von Amanita eine Immunität gegen das Gift der Amanita phalloides, in gewissem Grade auch Rabe in einem Versuche mit dem alkoholunlöslichen Anteil des Amanitaextraktes. Die von Abel & Ford über die chemische Natur dieser Antigene angestellten Untersuchungen verdienen aber dadurch ein ganz hervorragendes Interesse, weil sie diese Forscher zu der Ansicht führten, daß die hier in Betracht kommenden Antigene keine Eiweißkörper seien, sondern eiweißfreie Produkte; dieselben sollen einerseits Glukosidcharakter tragen, wie die in der giftigen Amanita phalloides und der ungiftigen, eßbaren Amanita rubescens vorhandenen Hämolysine (Phallin Koberts), und die in der giftigen Amanita muscaria aufgefundenen Hämagglutinine, die auch in der Amanita solitaria scheinbar untrennbar von den ebenfalls Glukosidnatur tragenden Hämolysinen vorkommen, andererseits eiweißfreie Toxine einfacherer, jedoch in vielen Eigenschaften noch unbekannter Konstitution sein, wie insbesondere das sogenannte Amanitatoxin der Amanita phalloides. Dieses letztere ist allein für die schweren, der Phosphorvergiftung ähnlichen (fettige Organdegenerationen) Allgemeinerscheinungen und den Tod bei Menschen und Tieren verantwortlich, während das hämolytische, sehr labile und durch Verdauungssäfte rasch zerstörbare Gift nur nach Genuß großer Mengen oder bei gestörter Verdauung an dem Vergiftungsbilde Anteil nehmen kann; gegen eine stärkere Beteiligung des Hämolysins an der Allgemeinvergiftung spricht der Umstand, daß in den eßbaren ungiftigen Amanitaarten ebenfalls intensiv wirkende Hämolysine von Ford aufgefunden worden sind. Ford konnte ferner zeigen, daß nach Erhitzen der Giftlösungen auf 65—80°, bei welcher Temperatur das Hämolysin zerstört wird, das subkutane Oedem, die Hämoglobinurie und die Pigmentierung der Milz, welche bei dem frischen Gift infolge der Hämolysinwirkung auftreten, fehlen, dagegen Nekrosen, fettige Degeneration und Hämorrhagien der parenchymatösen Organe, welche auf das hitzebeständige Amanitatoxin zurückzuführen sind, bestehen bleiben. Nach Rabe ist das Blut verschiedener Tierarten gegen das Amanitahämolysin verschieden empfindlich; so gehört das Blut von Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Igeln zu den empfindlichen und das letztere konnte sogar noch in 5-proz. Aufschwemmung von dem Hämolysin in einer Verdünnung 1:500000 völlig gelöst werden; dagegen ist das Blut von Hammel, Rind, Pferd, Taube, Fisch, Frosch und Kröte wenig empfindlich; bei manchen Blutarten, wie bei Hammel-, Tauben- und Fischblut, trat mit der Hämolyse gleichzeitig Methhämoglobin-Bildung ein. Freilich muß angeführt werden, daß die Schlüsse von Abel & Ford, von Kobert und seinem Schüler Rabe Widerspruch erfuhren.

Die Darstellung des Ausgangsmaterials kann sowohl aus getrockneten, wie aus frischen Pilzen erfolgen; doch schwankt die Ausbeute an giftiger Substanz bei verschiedenen Amanitaarten und auch bei einer und derselben Species in verschiedenen Gegenden*).

---

*) So konnte Seibert, ein Schüler Kunkels, in der Amanita citrina, einer Abart der Amanita phalloides, kein Hämolysin vorfinden, trotzdem sich der Pilz für Tiere als giftig erwies.

Im allgemeinen sind die frischen Pflanzen an Hämolysin reicher, da dasselbe infolge seiner großen Labilität selbst beim Trocknen der Pflanzen an Wirksamkeit verliert. Abel & Ford, sowie Ford, der eine große Reihe von Pilzen auf hämolytische, agglutinierende und toxische Stoffe untersuchte, verfuhren behufs Darstellung der Rohprodukte derart, daß sie die frischen oder getrockneten Pflanzen mit Wasser oder Kochsalzlösung im Mörser verrieben, diese Digestion in der Regel 2 Tage am Eis stehen ließen und hierauf zunächst durch Leinen kolierten, dann durch Papier und endlich durch Berkefeldkerzen filtrierten. Die erhaltenen klaren Lösungen wurden nach Einengen im Vakuum bei 35^0 partienweise mit absolutem Alkohol gefällt und der überstehende Alkohol so rasch als möglich entfernt, da längerer Kontakt eine Schädigung des Hämolysins bedingt. Der Niederschlag enthält die hämolytisch wirkende Substanz, von Abel & Ford Amanitahämolysin, von Kobert Phallin genannt, während im strohgelb gefärbten alkoholischen Filtrat sich der tödlich wirkende Körper befindet, den Abel & Ford als Amanitatoxin bezeichnen, während Kobert die für Katzen, Hunde und Kaninchen letal sich äußernde Wirkung des Alkoholextraktes einem Alkaloid zuschreibt.

2. Darstellung und chemische Charakterisierung des Amanitahämolysins und einiger aus Pilzen dargestellter Hämagglutinine nach Abel & Ford.

Das durch Alkoholfällung, und zwar durch absoluten Aethylalkohol oder Methylalkohol, erhaltene Rohhämolysin der Amanita phalloides enthält Eiweißkörper und gibt daher sowohl die Biuret-, wie auch die Millonsche Reaktion. Die Entfernung des Eiweißes aus den Lösungen der Alkoholniederschläge gelingt ohne Verlust der hämolysierenden Substanz einmal durch Fällung mit einer frisch hergestellten konzentrierten Lösung von Metaphosphorsäure oder durch Ausfällung der schwach alkalischen Lösung mit einer gesättigten essigsauren Uranlösung; in beiden Fällen erhält man völlig eiweißfreie wirksame Lösungen, welche keine Biuretreaktion und keine Trübung mit Trichloressigsäure mehr geben. Die zur näheren Charakterisierung des Hämolysins erfolgte Reindarstellung fand folgendermaßen statt: Die sorgfältig mit Soda alkalisierten Lösungen des Rohproduktes wurden vorsichtig mit essigsaurem Uran bei Verwendung eines Ueberschusses des Reagens, der leicht eine saure Reaktion der Lösung bedingt, ausgefällt, der flockige Niederschlag durch Filtration durch Berkefeldfilter entfernt und die klare alkalisch reagierende Lösung neuerdings mit basischem essigsauren Blei so weit versetzt, daß die Flüssigkeit über dem gebildeten Niederschlage einen leicht strohgelben Stich noch besitzt; die Ausfällung mit Blei braucht nicht vollständig zu sein, da das Hämolysin schon frühzeitig mit dem Reagens ausfällt. Der Bleiniederschlag wird durch Dekantation gewaschen, dann auf einem Büchnertrichter gesammelt, abermals mit Wasser gründlich gewaschen und in der Reibschale behufs Zerlegung mit der erforderlichen Menge einer gesättigten Sodalösung verrieben; die von Bleikarbonat abfiltrierte Lösung wird mit Salzsäure neutralisiert, da längere Einwirkung von Alkaliüberschuß das Hämolysin beträchtlich schädigt. Die weitere Reinigung dieses Hämolysins erfolgt nun durch abermalige Fällung mit einer Lösung von essigsaurem Kupfer nach Zusatz einer zur Ausfällung

von Kupferhydroxyd ausreichenden Menge; das durch den Kupferhydroxydniederschlag ausgefällte Hämolysin wird möglichst rasch mit destilliertem Wasser durch Dekantation gewaschen, hierauf behufs Zerlegung der Kupferverbindung mit phosphorsaurem Natron verrieben und das gebildete Phosphatkupfer abfiltriert. Dieses Filtrat, welches noch immer etwas Kupfer in Lösung hält, wird bis zur leicht alkalischen Reaktion mit Salzsäure abgestumpft; bei neutraler Reaktion fällt ein Teil des Hämolysins aus. Diese Lösung kann entweder über essigsaurem Uran oder über basisch essigsaurem Blei nochmals gereinigt werden. Behufs Entfernung der Salze erfolgt endlich eine mehrtägige Dialyse in Pergamentbeuteln, nach deren Beendigung die unter vermindertem Druck eingeengte Lösung mit absolutem Alkohol ausgefällt wird. Die Prüfung der schrittweise gereinigten Hämolysinpräparate ergab, daß nach Entfernung der Eiweiß-Körper die Lösung eine Wirksamkeit von 1:80000 aufwies, nach der Bleifällung stieg dieselbe auf 1:100000 und nach der Reinigung durch essigsaures Kupfer auf 1:225000.

Das nach der beschriebenen Methode gewonnene Hämolysin stellte ein amorphes, braun oder grau gefärbtes Pulver dar, dessen Ausbeute aus 100 g der getrockneten Pilze 0,06 g betrug; doch muß bemerkt werden, daß es 13—15 Proz. Asche enthielt, die hauptsächlich aus phosphorsauren Salzen, zum Teile auch, etwa 2 Proz., aus Kupfer bestand, welches vom Hämolysin in Lösung gehalten wird und auch durch nachfolgende Uranacetat- oder Bleifällung nicht entfernt werden konnte. Die auf aschefreie Substanz berechneten Analysenwerte stellen sich folgendermaßen dar:

$$\begin{aligned} C &= 48{,}93 - 49{,}05 \\ H &= \ \ 6{,}08 - \ \ 5{,}69 \\ N &= 10{,}83 \\ S &= \ \ 1{,}94 - \ \ 2{,}23 \end{aligned}$$

Die Substanz ist im hohen Grade stickstoff- und schwefelhaltig, wobei der Schwefel nicht den Charakter des leicht mit Alkalien abspaltbaren, bleischwärzenden Schwefels der Eiweißkörper besitzt, sondern festgebunden ist; beim Erhitzen der Lösungen mit Lauge entwickelt sich flüchtiges Alkali und die entweichenden Dämpfe geben Methylamingeruch. Nach Hydrolyse mit 25-proz. Salzsäure läßt sich aus dem Körper ein Zucker abspalten, der Fehlingsche Lösung, wie auch ammoniakalisches Silbernitrat reduziert, Reaktionen, die schon die ungespaltene Substanz in schwachem Grade zeigt, und welcher die typischen Farbenreaktionen der Kohlenhydrate und speziell der Pentosen liefert (Violettfärbung mit α-Naphthol-Schwefelsäure, Rotfärbung mit Phloroglucin-Salzsäure, Grünfärbung mit Orcin, Salzsäure und Eisenchlorid, Entfärbung einer alkalischen Permanganatlösung und Gelbfärbung beim Kochen mit Lauge nach vorhergehender Säurehydrolyse) ohne jedoch von Hefe weder vor noch nach der Hydrolyse vergoren zu werden. Abel & Ford glauben demnach annehmen zu müssen, daß der vorliegende Körper ein komplexes stickstoff- und schwefelhaltiges Glukosid darstellt, in welchem die Zuckerkomponente durch eine Pentose vertreten wird. Von den sonstigen chemischen Eigenschaften dieses reinen Hämolysins wäre zu bemerken, daß seine Lösungen reichliche Niederschläge mit neutralem oder basischem Bleiacetat und mit Gerb-

säure erzeugen, mit Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure Trübungen geben und sowohl bei Einwirkung von Pepsinsalzsäure als auch von Trypsinsoda in Uebereinstimmung mit älteren Angaben Koberts ihre hämolytische Wirkung einbüßen; sie sind gegen Säuren*) an sich schon und gegen Hitze (65°) sehr empfindlich. Von besonderem Interesse ist es, daß auch bei der Dialyse durch Kollodiumsäckchen die hämolytische Wirkung der Lösung völlig verloren geht, scheinbar, wie Abel & Ford annehmen, aus dem Grunde, weil zwischen den Aminogruppen der basischen Radikale des Hämolysins und den Nitrogruppen des das Kollodium bildenden Pyroxylins Zwischenreaktionen stattfinden; ein analoges Verhalten zeigt interessanterweise ein anderes hämolytisches Glukosid, nämlich das Saponin, das ebenfalls sein hämolytisches Vermögen nach kürzerem oder längerem Kontakt mit Kollodium völlig einbüßt, zum Unterschiede von Solanin, das unverändert bleibt. Die Reaktionen des Glukosids bleiben auch nach Verlust der hämolytischen Wirkung unverändert erhalten.

In ähnlicher Weise wie aus der Amanita phalloides stellte Ford aus der ungiftigen und eßbaren Amanita rubescens ein Hämolysin dar; auch dieses wurde durch Fällung mit Uranylacetat und Metaphosphorsäure eiweißfrei gewonnen; die so erhaltenen wirksamen Lösungen gaben weder mit Phosphorwolframsäure noch mit Phosphormolybdänsäure Fällungen, wohl aber lieferten sie mit Tannin Niederschläge, die sich im Ueberschusse des Reagens lösten, wie sie auch mit basischem Bleiacetat und essigsaurem Kupfer gefällt wurden. Ebenso wie das Amanitahämolysin reduzierte das reine Rubescenshämolysin Fehlingsche und ammoniakalische Silbernitratlösung zumal nach der Säurehydrolyse; der hier abgespaltene Zucker ließ sich jedoch mit Hefe vergären und lieferte keine Petosenreaktionen, so daß wohl auch hier ein Glukosid vorliegt, doch von anderem Bau als im Phallin. Ein dem Amanitatoxin analoges Toxin konnte neben dem intensiv wirkenden Hämolysin nicht aufgefunden werden.

In zwei anderen Pilzen, nämlich der Amanita muscaria und der Amanita solitaria wurden von Ford wirksame Hämaagglutinine gefunden, die nach der Methode von Abel & Ford gereinigt, ebenfalls in eiweißfreien Lösungen erhalten worden waren. Die Fällung des Fliegenpilzextraktes mit Uranylacetat aus alkalischer Lösung ließ das Agglutinin unverändert, und auch hier ergab die eiweißfreie Lösung sowohl mit wie ohne Hydrolyse Reduktion der Fehlingschen Flüssigkeit, ohne jedoch Pentosenreaktionen zu zeigen; es wird daher auch das Muscariaagglutinin als Glukosid von Ford aufgefaßt. Die agglutinierende Fähigkeit der Extrakte ging merkwürdigerweise bei 1/2-stündigem Erhitzen auf 60°, 80° ja selbst beim Kochen nicht verloren. Während sich die agglutinierende Substanz in den wäßrigen Auszügen vorfand und in die alkoholischen nicht überging, enthielten die letzteren neben dem Muscarin ein nicht näher studiertes Hämolysin, das jedoch von dem alkoholunlöslichen Agglutinin sich trennen ließ. Mit dem Muscariaagglutinin chemisch scheinbar identisch ist das Solitariaagglutinin, welches besonders aus frischen Pflanzen recht wirksam dargestellt werden kann; auch dieses Agglutinin ist alkoholunlöslich und besitzt die Eigentümlichkeit, mit einem

*) 0,3-proz. Salzsäure zerstört bereits in 2 Stunden bei 37,5° das Hämolysin.

ebenfalls alkoholfällbaren, thermolabilen Hämolysin vergesellschaftet zu sein; auch Rabe fand in der Amanita Mappa neben einem Hämolysin ein gut wirksames Hämagglutinin; ein von Ford mit dem Muscariaagglutinin ausgeführter, über 6—8 Wochen ausgedehnter Immunisierungsversuch hatte keinen Erfolg.

Diese an dem Amanitahämolysin angestellten Untersuchungen von Abel & Ford, welche wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung hier ausführlicher wiedergegeben worden sind, haben in jüngster Zeit von Rabe, einem Schüler Koberts, eine Nachprüfung erfahren, welche Rabe zu einer abweichenden Auffassung der chemischen Beschaffenheit des Hämolysins führten. Rabe vermochte sowohl durch Alkohol, Bleizucker, wie auch teilweise durch Uranacetat das Hämolysin auszufällen, doch gelang ihm nicht dessen eiweißfreie Darstellung, so daß Rabe das Hämolysin in Uebereinstimmung mit den Anschauungen Koberts in die Gruppe der Eiweißkörper oder Toxine rechnet; auch will er eine hochgradige Giftwirkung dem Hämolysin auf Warmblüter zuschreiben, doch scheinen mir die vorliegenden Protokolle kaum für eine solche Schlußfolgerung ausreichend. Wenn auch die von Rabe über die chemische Natur des Hämolysins angestellten Isolierungsversuche keine Widerlegung der durch Abel & Ford sorgfältig erhobenen Tatsachen bedeuten, so muß dennoch anerkannt werden, daß kein exakter Beweis vorliegt, dem Amanitahämolysin eine Glukosidnatur zuzuschreiben und die Eiweißnatur desselben völlig zu leugnen. Schon der hohe Stickstoff- und Schwefelgehalt spricht für die Beteiligung eines eiweißartigen Komplexes an dem Baue des Hämolysins, wozu noch die leichte Zerstörbarkeit desselben durch die Pepsin- und Trypsinverdauung kommt; wohl kann die Salzsäure allein ebenfalls eine Zerstörung herbeiführen, schwerer jedoch das Alkali bei der tryptischen Verdauung. Daß zweifellos in dem Hämolysin ein kolloidaler, hochmolekularer Komplex vorliegt, geht aus der Eigenschaft desselben, die Pergamentmembran nicht zu passieren, hervor und stimmt auch mit der großen Labilität seiner wirksamen Lösungen. Ob der Zuckerkomplex in der Tat ein integrierender Bestandteil der wirksamen hämolysierenden Substanz ist, muß vorläufig noch unentschieden bleiben, wenn auch die Vorstellung noch sehr verlockend sein mag, daß die in ihrer intensiven Wirkung den Saponinen so ähnliche Substanz auch in ihrer chemischen Konstitution diesen Glukosiden nahe steht, eine Anschauung, die ja Faust auch für manche tierische Gifte, wie das Schlangen- und Krötengift, auf Grund der chemischen Zusammensetzung und pharmakologischen Wirkung dieser Gifte ebenfalls erörtert hat. Bemerkenswert mag jedenfalls in dieser Hinsicht der Befund von Abel & Ford sein, daß sowohl die hämolytische Wirkung des Saponins, wie auch des Amanitahämolysins durch längeren Kontakt mit Kollodium zerstört wird. Ford versuchte seine und Abels Ansicht, daß in dem Falle des Amanitahämolysins ein Glukosid das Antigen darstelle, durch Immunisierung mit einem weiteren pflanzlichen Gifte, das als Glukosid angesehen werden muß, nämlich mit dem noch anzuführenden Toxicodendrin zu stützen.

Der hämolytischen Wirkung des Phallins sind vergleichbar, wenn auch nicht vorläufig als Antigene erprobt, die aus der Lorchel, Helvella esculenta, von Böhm & Külz dargestellte Helvellasäure ($C_{12}H_{20}O_7$), welche nur der frischen Lorchel durch heißes

Wasser entzogen werden kann, und die aus dem Lärchenschwamm, Boletus edulis stammende Agaricinsäure, deren Wirkung nach NOGUCHI in ähnlicher Weise, wie die hämolytische Saponinwirkung durch Serum, Milch, Cholestearin aufgehoben werden kann; aus verschiedenen Boletusarten konnte endlich auch FORD mehr oder minder hitzebeständige Hämagglutinine darstellen.

3. Darstellung und chemische Charakterisierung des Amanitatoxins.

Es war bereits früher erwähnt worden, daß nach Zerstörung des labilen Hämolysins durch Erhitzen der Extrakte aus Amanita phalloides auf etwa 80° oder nach deren Behandlung mit Verdauungssäften ein für Menschen und Tiere gefährliches Gift in den Extrakten zurückbleibt*), welches zum Unterschied von dem alkoholfällbaren Hämolysin einen im verdünnten Alkohol löslichen Körper darstellt; derselbe wurde von KOBERT als Alkaloid angesprochen, wird indes von ABEL & FORD den echten Toxinen zugezählt, zumal die mit den Pilzextrakten von FORD ausgeführten Immunisierungsversuche die Möglichkeit der aktiven und passiven Immunität gegen dieses Gift ergeben hatten. Die von FORD & SCHLESINGER, sowie von FORD & PROUTY ausgeführten Isolierungsversuche der giftigen Substanz ergaben folgendes: Die frischen, über Schwefelsäure getrockneten und fein gepulverten Pilze wurden mit Aethylalkohol extrahiert, das Extrakt zum Trocknen eingedampft, der Trockenrückstand mit geringer Menge destillierten Wassers in Lösung gebracht, von den abgeschiedenen Fettsäuren abfiltriert und mit 15-proz. Silbernitratlösung gefällt. Nach Entfernung des flockigen, unwirksamen Silberniederschlages wurde im Filtrate das überschüssige Silber durch Zusatz gesättigter Kochsalzlösung ausgefällt, das Filtrat neuerdings mit basischem Bleiacetat versetzt und nach Filtration des gebildeten unwirksamen Bleiniederschlages die resultierende Lösung behufs Entfernung der Bleisalze mit gesättigter Natriumsulfatlösung behandelt; die so erhaltene Flüssigkeit erwies sich als giftig und ließ sich mit Phosphorwolframsäure (10-proz. Phosphorwolframsäure in 5-proz. Schwefelsäure) ausfällen; nach Zerlegung der Phosphorwolframsäure-Toxinfällung mit Barythydrat und nach Beseitigung des Baryts durch Schwefelsäure konnte die so dargestellte Giftlösung an Kaninchen und Meerschweinchen auf ihre Giftigkeit geprüft werden; es ergab sich, daß 1 ccm dieser Lösung, welcher 0,0004 g organischer Substanz und, zum Unterschiede vom Hämolysin, keine anorganischen Verunreinigungen enthielt, diese Tiere innerhalb 24—48 Stunden unter den für das Gift charakteristischen Veränderungen, wie Nekrosen der Injektionsstelle, Hämorrhagien und insbesondere fettige Degeneration der parenchymatösen Organe, tötete. Das nach der geschilderten Methode erhaltene, nach nochmaliger Fällung mit Phosphorwolframsäure gereinigte Gift gab keine Fällung mit Bleizucker oder Silbernitrat, löste sich glatt in Wasser und 80-proz. Alkohol, war nur sehr wenig löslich in absolutem Alkohol und blieb unlöslich in den ge-

*) RADAIS & SARTORY (Académie des Sciences, 26. Dez. 1911) geben an, daß das Amanitagift selbst nach 1-jährigem Aufbewahren des getrockneten Schwammes nicht vermindert ist und noch nach 10-jähriger trockner Aufbewahrung vorhanden war.

wöhnlichen organischen Lösungsmitteln, wie in Aether und Chloroform, wie das auch Rabe angibt. Die wäßrigen Lösungen sind optisch inaktiv und ungemein resistent gegen Erhitzen und bleiben unverändert bei künstlicher Verdauung; Einwirkung von Säuren, selbst längere Zeit hindurch bei Bruttemperatur, schädigt sie kaum, dagegen wird das Gift beim Kochen mit Säuren rasch zerstört. Es reduziert weder vor, noch nach der Säurehydrolyse Fehlingsche Lösung und reagiert nach Ford & Schlesinger außer mit Phosphorwolframsäure mit keinem der Alkaloidreagentien; Rabe fand dagegen bei seinem, im wesentlichen durch Alkoholfällung und Aether- und Chloroformextraktion gereinigten Präparate die meisten Alkaloidreagentien wirksam, wie es auch reduzierende, wohl auf Verunreinigungen zu beziehende Eigenschaften aufwies. Das gereinigte Fordsche Präparat gab weder Biuret- noch Millons Reaktion; beim Schmelzen mit metallischem Natron ließ sich Stickstoff und Schwefel nachweisen, welch letzterer in organischer Form fest gebunden ist und nicht einer gepaarten Schwefelsäure, wie Ford & Schlesinger zuerst vermuteten, angehört; bei der Kalischmelze lieferte die Substanz neben intensivem Geruch von Fettsäureaminen auch Indolgeruch und zeigte eine positive, auf Pyrrol deutende Fichtenspanreaktion. Die Reaktion auf Tryptophan blieb negativ. Ford und seine Mitarbeiter schließen aus diesen Untersuchungen, daß das Amanitatoxin weder ein Glukosid, noch ein Alkaloid, noch ein Eiweißkörper im gewöhnlichen Sinne des Wortes sein könne; die weitere chemische Charakterisierung der Substanz steht noch aus. Eine erfolgreiche Immunisierung mit dem isolierten Gift konnte bisher nicht durchgeführt werden.

Rabe, der in Uebereinstimmung mit der Anschauung Koberts die dem Amanitatoxin entsprechende giftige Substanz als ein alkohollösliches, äther- und chloroformunlösliches Alkaloid ansieht, fand, daß dasselbe, wie schon Harmsen vermutet hatte, muscarinähnliche Wirkungen habe, indem 1 ccm der aus dem alkohollöslichen Anteile des Extraktes gewonnenen wäßrigen Lösung zur Ringerlösung zugesetzt, innerhalb einer halben Minute an dem am Williamsschen Apparate arbeitenden isolierten Froschherzen diastolischen Herzstillstand bewirkt, der durch einige Tropfen einer Atropinlösung in wenigen Sekunden vollständig beseitigt wird.

Wie schon früher erwähnt, gelang es Ford bei Vorbehandlung von Tieren mit dem Vollextrakte der Pilze neben einer deutlichen Resistenzerhöhung auch eine geringe, scheinbar echte Immunität gegenüber dem Amanitatoxin zu erzielen, falls, was nicht deutlich aus den Versuchen hervorgeht, die erzielten Immunsera den Schutzwert der Normalsera tatsächlich auch um ein Merkliches überschreiten. Diese Tatsache würde meines Erachtens dafür sprechen, daß gegen ein sicher eiweißfreies Gift, das vielleicht sogar Alkaloidcharakter besitzt, unter gewissen, noch unbekannten Bedingungen mit eiweißhaltigen Antigenen Immunität erreicht werden kann und würde mit der von uns bereits wiederholt betonten Vorstellung übereinstimmen, daß die Giftwirkung und Antigenwirkung zwei bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängigen Komplexen angehören. Aehnlichen Verhältnissen, wie sie hier vorliegen, werden wir noch bei anderen sofort zu besprechenden pflanzlichen Giften und bei manchen tierischen Giften, wie z. B. dem Bienengift, begegnen.

e) Toxicodendrin und Crepitin.

Die scheinbare Glukosidnatur des sich als exquisites Antigen erweisenden Amanitahämolysins veranlaßte Ford, auch andere pflanzliche Gifte, welche als Glukoside aufgefaßt werden, auf ihr Immunisierungsvermögen zu prüfen. Bereits früher hatte schon Pohl den Versuch gemacht, durch systematische Immunisierung mit Solaninum hydrochloricum an Kaninchen ein antihämolytisches Serum zu erzielen, das zu erhalten Bashford nicht gelungen war, und Kobert berichtete über die Erzielung einer Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen gegenüber hämolytischen Giften nach intravenöser Injektion von Quillajasäure und Sapotoxin, von der es jedoch zweifelhaft bleiben muß, ob dieselbe als Immunisierungseffekt aufzufassen ist, da ja derartige Resistenzerhöhungen auch nach Applikation einfach zusammengesetzter, sicher nicht antigen wirkender Blutgifte, wie des salzsauren Phenylhydrazin, von Morawitz und seinen Schülern Pratt und Itami erzielt worden sind. Ein weiterer Versuch von Ford, mittels eines aus einer auf Neu-Seeland vorkommenden Coriariaart gewonnenen und dem den Krampfgiften zugehörigen Glukosid Coriamyrtin nahe verwandten Glukosid Tutu Immunität zu erzielen, hatte keinen Erfolg. Dagegen konnte Ford interessanterweise eine, wenn auch nicht bedeutende, so doch zweifellos auch passiv übertragbare*) Immunität bei einem anderen Pflanzenglukosid feststellen, nämlich dem Toxodendrol, welches Pfaff & Syme als das giftige Prinzip des schwere Hautkrankheiten bei Menschen (Lackarbeiter) und Tieren erzeugenden Giftefeus, des Rhus toxicodendron oder Rhus venenata, erkannten und auch chemisch gut zu charakterisieren vermochten. Nach Syme stellt das von ihm als Toxicodendrin bezeichnete Gift ein Glykosid dar, welches aus Rhamnose, Gallussäure und Fisetin zusammengesetzt ist; dasselbe erzeugt, subkutan Kaninchen und Meerschweinchen beigebracht, schwere, mit Ulzeration und Nekrose einhergehende Entzündungen der Haut, der Nieren und tötet die Tiere in der Regel im Verlaufe von 5—15 Tagen; seltener gehen die Tiere unter Krämpfen schon nach 24—48 Stunden zugrunde. Bei Menschen kann angeblich durch Kauen der frischen Blätter der Pflanzen oder durch innerliche Darreichung eines Pflanzenextraktes eine Resistenz gegen das Gift erzielt werden. Ford benützte zu seinen an Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführten Immunisierungsversuchen ein käufliches Präparat, welches einen alkoholischen Extrakt der frischen Pflanzen darstellte und welches in Dosen von 0,25—0,5 ccm den Tod der ca. 300 g schweren Meerschweinchen und 800—900 g schweren Kaninchen herbeiführte; das nach ca. 2-monatlicher Vorbehandlung der Kaninchen gewonnene antitoxische Serum war imstande, etwa 5—6 letale Giftdosen zu neutralisieren; auch ein durch Vorbehandlung von Ziegen und Pferden gewonnenes Serum hatte antitoxische, kurativen Zwecken am Menschen vorbehaltene Wirkungen. Doch muß bei der Darstellung dieses antitoxischen Serums berücksichtigt werden, daß als

*) Allerdings darf nicht vergessen werden, daß tierische Sera bekanntlich gegenüber den verschiedensten Giften schon normalerweise eine abschwächende Wirkung entfalten, die naturgemäß bei den erzielten, immerhin geringen antitoxischen Fähigkeiten derartiger „Immunsera“ schwer ins Gewicht fällt.

Antigen nicht etwa das reine Glukosid, sondern ein alkoholischer Pflanzenextrakt Verwendung fand, der allem Anscheine nach eiweißhaltig sein dürfte, zumal ja, wie bereits erwähnt wurde, viele Pflanzeneiweiße auch in alkoholischen Lösungen gelöst bleiben. Wenn also auch hier eine Immunität mit echten reinen Glukosiden nicht vorzuliegen scheint, vielmehr dem in dem Rohextrakte vorhandenen Substanzgemenge die antigene Wirkung zuzuschreiben ist, so sind die von Ford zweifellos erzielten Immunitätserscheinungen gegen das giftige Glukosid für die weitere einschlägige Forschung von prinzipiellem Werte.

Anhangsweise sei hier daran erinnert, daß Richet aus dem Milchsafte des Sandbüchsenbaumes, Hura crepitans, einer Euphorbiacee, welche ein dem Toxicodendrin ähnlich wirksames Gift enthält, ein Toxin und Hämagglutinin, welches er Crepitin nannte, durch Alkoholfällung darstellte. Dasselbe enthielt reichliche Mengen koagulablen Eiweißes (10,6 Proz. Stickstoff) und verlor beim Erhitzen seine Giftwirkung; die giftige Grenzdosis betrug für Hunde und Kaninchen ca. 0,001 g des Präparates für ein Kilogramm Tier; der Tod trat bei mittleren Dosen in 12—14 Tagen ein, bei größeren Dosen unmittelbar nach der Applikation des Giftes; auch hier war die etwa nach drei Monate währender Vorbehandlung erzielte Wirksamkeit des Immunserums eine geringe und übertraf die schon normalerweise vorhandene antitoxische Kraft des Serums niemals mehr als um das 4—5-fache. Die von Richet insbesondere an Hunden mit dem Crepitin erzielten anaphylaktischen Vergiftungssymptome sind von der spezifischen Giftwirkung zu trennen und beruhen wohl auf dem Eiweißgehalt des verwendeten pflanzlichen Antigens.

C. Tierische toxische Antigene.

I. Giftige Antigene tierischer Sekrete.

Die Zahl der tierischen toxischen Antigene, welche einer näheren chemischen Charakterisierung unterworfen worden sind, ist eine relativ geringe; wenn wir von den etwas zahlreicheren, chemisch zumeist nicht näher gekannten hämolytischen tierischen Giften absehen, so finden wir, daß bisher unter den antigenen Giften mit ausgeprägter spezifischer Wirkung nur einzelne wenige, wie z. B. das Schlangengift, einer eingehenden biochemischen Analyse zugänglich sind. Von den meisten anderen antigenen Giften, die bei den tierischen Organismen in der Regel Sekrete bestimmter Drüsen darstellen, wissen wir in chemischer Hinsicht so wenig, daß hier nur auf dieselben verwiesen werden soll. Hierher gehören das aus den Hautdrüsen der Kröten dargestellte Hämotoxin, von Pröscher Phrynolysin genannt, ferner die aus den Spinnen gewonnenen Hämolysine, wie das Karakurtengift und Arachnolysin, die von Kobert und Sachs biologisch näher untersucht worden waren und in speziellen Kapiteln dieses Handbuches besprochen werden; diese thermolabilen Gifte sind nicht näher isoliert und hauptsächlich in den eiweißhaltigen wässerigen oder salzhaltigen Drüsenextrakten auf ihre Wirkung geprüft; sie werden den Toxalbuminen zugerechnet. Eine große Reihe dagegen chemisch mehr minder gut gekannter tierischer Gifte*), welche

*) Die beste Uebersicht über die einschlägige Literatur vermittelt die Monographie von E. St. Faust, Die tierischen Gifte, Braunschweig bei Vieweg, 1906

hohes toxikologisches Interesse beanspruchen, kann hier übergangen werden, weil dieselben entweder überhaupt nicht Antigene sind oder ihre Antigenwirkung nur zweifelhaft ist, wie z. B. die von Faust untersuchten Kröten- und Salamandergifte (Bufotalin, Bufonin, Samandarin), gewisse Fisch- (Tetrodongift, Fugugift) und Arthropodengifte (Skorpionengift), sowie die Gifte einiger Würmer, von denen neuestens die Gifte der Ascariden durch Flury, einen Schüler Fausts, eine ausführliche Bearbeitung erfuhren. Hier mögen vor allem das Schlangengift und das eines größeren chemischen Interesses würdige Bienengift berücksichtigt werden.

a) Schlangengift.

1. Die einzelnen Giftkomponenten der nativen Schlangengifte und ihre Trennung und Charakterisierung.

Die Schlangengifte stehen den früher besprochenen atoxischen Antigenen am nächsten in ihrer Komplexität und ausgesprochenen Artspezifizität einerseits deshalb, weil das Giftsekret als Stoffwechselprodukt den spezifischen Artcharakter der betreffenden Schlangenart trägt, was sich ja deutlich in den streng spezifischen präzipitonogenen Eigenschaften des Giftsekretes ausdrückt, andererseits aber durch den qualitativ und quantitativ verschiedenen Gehalt der Schlangengifte an den einzelnen Giftkomponenten. So stellt das Schlangengift ein polyvalentes Antigen dar, welches sich jedoch auflösen läßt in einzelne Giftqualitäten, die scheinbar monovalent und in ihrer Wirkung voneinander unabhängig, sich auch durch eine Reihe physikalischer und chemischer Prozesse voneinander trennen lassen. Hierbei scheint es mir von Wichtigkeit, daß die strenge Artspezifizität der Gifte, wie sie sich nach den Untersuchungen von Lamb & Ishizaka in der scharfen Spezifizität der erzeugten Präzipitine, also Eiweißantigene, ausdrückt, durchaus nicht parallel zu gehen braucht mit der strengen, neuerdings von Arthus genau studierten Spezifizität der Giftwirkungen. So liefert z. B. das Serum von Kaninchen, welche mit Cobragift immunisiert worden waren, ein Präzipitin, das in gleicher Weise wie mit dem Cobragift auch mit dem physiologisch sich durchaus anders verhaltenden Gift von Daboia Russellii reagiert, und andererseits gelang es Ishizaka, durch Immunisierung mit durch Chloroform abgeschwächtem Habuhämorrhagin ein nur auf das Habugift eingestelltes antitoxisches Serum zu erzeugen, welches sich gegenüber dem nahestehenden Trigonocephalushämorrhagin als unwirksam erwies. Von den zahlreichen Giftkomponenten des Schlangengiftes, den die Blutgerinnung fördernden und hemmenden Stoffen, den Hämolysinen, Agglutininen, Leukocidinen, Bakteriolysinen, proteolytisch und cytolytisch wirkenden Stoffen, dem Hämorrhagin, Neurotoxin und Präzipitinogen resp. Anaphylaktogen haben für die spezifische Giftwirkung das den Viperiden und Crotaliden eigentümliche Hämorrhagin und das für die Colubriden charakteristische Hämolysin und Neurotoxin die größte Bedeutung. Dabei ist der qualitative Unterschied der beiden Giftarten durch die verschiedene Antigenwirkung charakterisiert, indem ein Anticobraserum (Anticolubridenserum) hauptsächlich im Sinne eines Antineurotoxins, ein Anticrotalusserum dagegen im Sinne eines Antihämorrhagins wirkt, wobei jedoch wiederum jede Schlangenart eine

für sie selbst spezifische Giftwirkung ausübt, so daß jedes Schlangengift ein spezifisches Gegengift erfordert (Arthus).

Die verschiedenen Giftkomponenten lassen sich in ihrem physikalisch-chemischen Charakter schon durch ihr Verhalten gegenüber dem Erhitzen unterscheiden, indem das Gift der Colubriden (Naja, Bungarus, Hoplocephalus, Pseudechis australeus) und der Hydrophiinen, welches hauptsächlich Neurotoxin und Hämolysin enthält, hitzebeständig ist, während das Gift der Viperiden (Bothrops, Crotalus, Viper), welches insbesondere durch das von Flexner & Noguchi studierte Hämorrhagin wirkt, schon durch $^1/_4$—$^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 70 bis 80^0 bedeutend abgeschwächt, bei 85^0 schon völlig vernichtet wird. Der Versuch, durch Dialyse und durch Filtration durch Tonkerzen die beiden Giftarten zu trennen, ergibt ebenfalls Unterschiede, welche auf die bedeutende physikalisch-chemische Differenz in der Natur des Hämorrhagins einerseits, des Neurotoxins und Hämolysins andererseits hindeuten, indem nach Calmette das erstere Gift überhaupt nicht dialysabel ist, die letzteren, wenn auch langsam, die tierischen und vegetabilischen Membranen passieren; ähnlich geht bei der Filtration durch Porzellanfilter das neurotoxinhaltige Colubridengift durch die Chamberlandkerze F ungeschwächt durch, während das Viperngift und nach Madsen & Noguchi das Crotalusgift nur sehr geschwächt das Filter passieren. C. J. Martin konnte so durch Filtration des Giftes von Pseudechis australeus durch gelatinierte Tonfilter unter einem Druck von 50 Atm. dieses Gift in zwei Substanzen zerlegen, einen nicht diffundierbaren, bei 82^0 gerinnenden, hämorrhagiparen Eiweißkörper und eine diffundierbare, nicht koagulable Albumose, welche neurotoxische Wirkungen hatte, indem sie auf die Nervenzellen des Atmungszentrums wirkte.

Weisen alle die angeführten Eigentümlichkeiten dahin, daß das Hämorrhagin scheinbar einem größeren Molekularverband von labilerem Charakter, wahrscheinlich einem koagulablen Eiweißkörper angehört, während das Hämolysin und Neurotoxin einem kleineren und gegenüber physikalisch-chemischen Eingriffen resistenteren Molekularkomplex zuzurechnen ist, so stehen die von Kyes & Sachs, Flexner & Noguchi und insbesondere von Morgenroth und seinen Mitarbeitern Pane & Rosenthal durchgeführten Untersuchungen mit dieser Anschauung im besten Einklange. Diese letzteren Untersuchungen sind deshalb von Wichtigkeit, weil es hier durch Salzsäurezusatz gelungen ist, Zustandsänderungen der Gifte herbeizuführen, welche bei völliger Aufhebung der spezifischen Giftwirkung die spezifische Antigenwirkung ungeschädigt lassen, wobei das Hämolysin und das Neurotoxin in eine reversible, durch Neutralisation des Säuregiftgemenges der Rückbildung fähige Giftmodifikation verwandelt werden, während das mit Salzsäure versetzte Hämorrhagin der Crotaliden nach Art der irreversiblen Acidalbuminate durch nachträgliche Neutralisation nicht mehr seine frühere Giftwirkung erlangt. Es scheint wohl nicht, daß die beiden durch den Säurezusatz erzielten Modifikationen voneinander prinzipiell verschieden sind, vielmehr muß angenommen werden, daß das zweifellos großmolekulare Hämorrhagin mit seinem größeren Säurebindungsvermögen sich so verhält, wie koagulable Eiweißkörper nach Säureeinwirkung, welche, wie die Versuche von Pauli & Handovsky lehren, die Zustandsänderungen von den feinsten Schwankungen der inneren Reibung angefangen bis zu den irreversiblen Fällungen und

dem hydrolytischen Abbau leicht durchmachen, während die eher den Typus von Eiweißabbauprodukten, Albumosen und Peptonen, aufweisenden Neurotoxine und Hämolysine sich der Säure gegenüber wie schwache Basen*) verhalten und demnach leicht dissoziable Verbindungen eingehen, vorausgesetzt, daß die Säureeinwirkung nicht zu intensiv war, in welchem Falle auch hier irreversible Modifikationen entstehen. Auch die von Kyes & Sachs, sowie von Morgenroth & Pane beobachtete Thermoresistenz der mit sehr verdünnter Salzsäure ($^{1}/_{18}$ bis $^{1}/_{10000}$ N-HCl) versetzten Cobrahämolysin- und Neurotoxinlösungen steht in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen über Säureeiweiß, welches seine Koagulierbarkeit durch Hitze einbüßt, wobei die Natur der angewandten Säure nicht von Bedeutung ist (Pauli & Handovsky), wie auch nach den Untersuchungen von Eisenmann für die Thermoresistenz des Cobragiftes. Von großem Interesse ist die Beobachtung von Morgenroth & Pane, daß die Salzsäuremodifikation des Neurotoxins im Tierkörper im Gegensatze zu dem nativen Gift eine Inkubationszeit oder Latenzzeit der Wirkung gewonnen hat, welche offenbar der Reaktionszeit entspricht, die zur Umwandlung (Dissoziation) des Säureproduktes (Säurealbumose?) in das native Gift nötig ist; denn die Neutralisierung der Lösung in vitro nach beendigter Säureeinwirkung ruft die ursprünglichen Verhältnisse wieder hervor. Nach alledem wird man die durch Säureeinwirkung erzielten Modifikationen wohl mit den durch Säurewirkung auf Eiweißkörper im allgemeinen erzielten Zustandsänderungen in Parallele setzen dürfen.

Diesen an dem nativen Gifte mit Säuren durchgeführten Modifikationen sind anzuschließen die Untersuchungen von I. Bang, welcher die Wirkung von Salzen, wie schon vor ihm Noguchi, und von Säuren auf die Cobragifthämolyse in ausgedehnten Versuchsreihen einem gründlichen Studium unterzog. Schon Noguchi konnte feststellen, daß die Salze der zweiwertigen Metalle, insbesondere $CaCl_2$, in sehr großen Verdünnungen die Cobragifthämolyse vollständig verhindern können. Bangs Untersuchungen, welche sich hauptsächlich auf in 8-proz. Rohrzuckerlösung aufgeschwemmtes Rinderblut bezogen, führten zu der Erklärung, daß das Cobragift eine schwache Säure, die Cobragiftsäure, darstelle, und daß die Salze, insbesondere ihre Basenkomponente, den Angriffspunkt des Cobragiftes in den Blutkörperchen, also den Rezeptor bilden, wobei jedoch auch die Affinität des Giftes zum basischen Bestandteil von Bedeutung ist. Es sind daher die intracellulären Salze, resp. deren Basenkomponente für die Aufnahme des Giftes von wesentlicher Bedeutung, während die extracellulären, bzw. deren Alkalikomponente, das Gift den Blutkörperchen entziehen; insbesondere sind auch die in der Lipoidmembran befindlichen Salze und nicht die Lipoide als solche für die Aufnahme des Cobragiftes verantwortlich. Während Noguchi die Auffassung vertrat, daß der $CaCl_2$-Zusatz deshalb entgiftend wirkt, weil der Kalk mit denjenigen Lipoidbestandteilen sich verbindet, welche die Cobrafixation bedingen und so die Aufnahme des Giftes durch die Blutzelle verhindert wird, schließt Bang, daß diese Erscheinung darauf beruhe, daß die Cobrasäure durch Kalk direkt neutralisiert wird, da sie eine größere Affinität zum Kalk als zum

*) Sjöqvist: Skand. Archiv, Bd. 5, p. 59, 1895.

Blutkörperchenrezeptor habe. Die gleiche Auffassung vertreten auch Bang & Overton in sehr interessanten Versuchen, in denen Kaulquappen als Indikator der Giftwirkung verwendet worden sind; auch hier hat die Gegenwart von Kalksalzen die Wirksamkeit der Cobragiftlösungen, und zwar sowohl für das Zentralnervensystem als auch für die Hautepithelien und die anderen Gewebezellen herabgesetzt; in 5-proz. $CaCl_2$-Lösung muß das Cobragift etwa hundertmal stärker konzentriert sein, um den gleichen Vergiftungsgrad zu erzielen, wie ohne $CaCl_2$-Zusatz; stärker als $CaCl_2$ wirken verdünnte Lösungen von $Ca(OH)_2$; so hat z. B. $Ca(OH)_2$ in der Verdünnung von 1:50000 einen bedeutend stärkeren Effekt als äquivalente Lösungen von $CaCl_2$; auch Magnesium- und Natriumsalze schwächen bis zu einem gewissen Grade die Toxizität der Cobragiftlösungen. Calcium bildet nach Bang & Overton mit den wirksamen Bestandteilen des Cobragiftes dissoziierbare, wahrscheinlich salzartige Verbindungen, welche die lebenden Haut- und Kiemenepithelien nicht zu durchdringen vermögen; auch Blutplasma setzt teils infolge seines Kalkgehaltes, teils aber dank seines Kochsalzgehaltes die Toxizität des Cobragiftes etwa auf ein Viertel herab. Von Interesse ist ferner die Beobachtung von Bang, daß man durch Salzsäure das Cobragift aus den Blutkörperchen extrahieren kann, eine Tatsache, welche in Beziehung mit dem Befunde Morgenroths steht, daß durch Salzsäure das Gift auch aus der inaktiven neutralen Mischung von Gift und Antivenin wieder frei gemacht werden kann. Es sei hier an den analogen Versuch von Landsteiner & Jagič erinnert, welche ebenfalls mit Säure die Verbindung des Abrins mit den roten Blutkörperchen unter Gewinnung des Abrins zerlegen konnten. Die Auffassung Bangs, das Cobragift sei eine schwache Säure, welche durch die stärkere Salzsäure aus ihren Verbindungen verdrängt werden kann, während kleine Mengen CO_2 von Giften selbst ausgetrieben werden können, hat eine Stütze in der Säurenatur des Faustschen Ophiotoxins, welches wohl Lackmuspapier rötet, jedoch Natriumkarbonat nicht zu zerlegen vermag.

Die von Kyes entdeckte und von Kyes & Sachs genau bearbeitete aktivierende Wirkung des Lecithins sowie anderer fettartiger Stoffe, wie Fettsäuren, Seifen, Olivenöl, nach Noguchi insbesondere Oelsäure und Triolein, auf das Cobragift für Blutkörperchen, welche, wie das Rinder-, Hammel- oder Ziegenblut, an sich der hämolytischen Wirkung des Giftes nicht unterliegen, führte Kyes zur Herstellung von kolloidalen Gift-Lecithinlösungen, welche als Verbindungen des Hämolysins mit dem Lecithin angesehen und als Cobralecithide bezeichnet wurden. Durch die Untersuchungen von v. Dungern & Coca, welche durchaus von Manwaring unter Ehrlichs Leitung bestätigt werden konnten, wurde indessen gezeigt, daß in den Cobralecithiden durchaus keine chemische Verbindung zwischen Gift und Lecithin vorliege, und daß die intensive hämolytische Wirkung des Lecithids nur auf das im Cobragift vorhandene lipolytische Ferment zurückzuführen sei, durch dessen spaltende Wirkung aus dem Lecithin einmal die stark hämolytische Oelsäure, andererseits das ebenfalls hämolytisch wirkende Desoleolecithin frei werden. Die Kyesschen Lecithide stellen demnach Gemenge von Ferment und Deseoleolecithin resp. von Verunreinigungen und Spaltungspro-

dukten des Lecithins dar mit geringen Mengen des ursprünglichen Giftes, auf die insbesondere die Resultate der Kyesschen Immunisierungsversuche zurückzuführen sind. Immerhin bleibt es bemerkenswert, daß das Lecithid nach den Untersuchungen von Kyes ein Immunserum lieferte, welches von dem mit dem nativen Gifte hergestellten Antivenin insofern different war, als das Antivenin das Cobralecithid entweder überhaupt nicht oder nur unerheblich beeinflußt, während der Lecithidantikörper sowohl das Lecithid als auch das native Hämolysin neutralisiert. Es wäre also möglich, daß durch den Uebergang des Cobrahämolysins in die durch die Chloroformlecithinemulsion hergestellte kolloidale Lösung eine Zustandsänderung stattgefunden hatte, welche mit einer Aenderung der ursprünglichen Spezifizität einhergeht, trotzdem keine chemische Gift-Lecithinverbindung vorliegt. Umgekehrt hat auch das durch die „Lecithiddarstellung", durch welche nur das Hämolysin*) in die kolloide Lösung übergeführt wird, während das Neurotoxin zurückbleibt, von dem Hämolysin abgetrennte Neurotoxin eine neue Zustandsspezifizität angenommen, indem es nicht mehr, wie Jakoby**) gezeigt hat, von dem durch das Rohgift dargestellten Antivenin neutralisiert wird, sondern erst von einem Immunserum, zu dessen Darstellung das durch Lecithidbildung abgetrennte Neurotoxin diente. Es liegt nahe, auch diese Veränderung der antigenen Spezifizität auf die mit der Lecithiddarstellung zusammenhängende Zustandsänderung des Rohgiftes zurückzuführen. Wie sehr in der Tat ähnliche Zustandsänderungen die Zusammensetzung des Giftes ändern können, geht aus dem Versuche Ishizakas hervor, der durch einfaches Schütteln der Habu-Giftlösung mit dem gleichen Volumen Chloroform eine Emulsion erzielte, welche sich durch Zentrifugieren in eine wässerige, das Hämolysin und Neurotoxin intakt enthaltende Lösung und einen weißen, dickrahmartigen Bodensatz trennen ließ, welcher letztere das Hämorrhagin in unwirksamer Form, vielleicht als Toxoid, enthielt; diese Methode bietet also einen bequemen Weg zur Entfernung des Hämorrhagins aus den Giften der Viperiden und Crotaliden bei quantitativer Erhaltung des Neurotoxins.

*) Bang & Overton finden neuerdings, daß auch das Neurotoxin des Cobragiftes mehr oder weniger von Lecithin, Cholesterin und besonders von Olivenöl gespeichert wird, wobei dieser Vorgang jedoch reversibel ist; von großem Interesse ist der Befund dieser Forscher, daß das Neurotoxin auch von den roten Blutkörperchen in großen Mengen „gespeichert" wird und daß bei gleicher Konzentration des Neurotoxins in der umgebenden Lösung die größte Speicherung unter denselben Bedingungen erfolgt, unter denen die Hämolyse am leichtesten eintritt, so daß es den Autoren sehr wahrscheinlich ist, daß das Neurotoxin und Hämolysin identische Körper sind, eine Anschauung, die auch Faust für das Crotalotoxin vertritt. Doch ist auch hier der Einfluß der Salze in ähnlicher Weise, wie bei den früher angeführten Versuchen Bangs von großer Bedeutung, indem aus isotonischer Rohrzuckerlösung das Neurotoxin von den roten Blutkörperchen stärker gespeichert wird, als aus isotoner Kochsalzlösung. Der Vorgang der Aufnahme des Neurotoxins in die roten Blutkörperchen ist ein reversibler. Es wäre möglich, daß die den Befunden von Overton & Bang widersprechenden Angaben von Noc, nach denen man das Hämolysin durch Bindung an empfängliche rote Blutkörperchen aus dem nativen Gifte entfernen kann, während das Neurotoxin zurückbleibt und umgekehrt das Neurotoxin durch Gehirnbrei gebunden werden kann, während das Hämolysin zurückbleibt, zum Teil durch die sehr empfindliche Methode erklären kann, deren sich Overton & Bang bei Benützung der Kaulquappen als Indikatoren bedienten, wodurch auch eine genaue quantitative Titration der Lösungen ermöglicht wurde.

**) v. Dungern und Coca konnten diese Beobachtung nicht bestätigen.

Alle bisher angeführten Versuche beziehen sich auf die nativen Schlangengifte und es ist sehr wahrscheinlich, daß eine Reihe der angeführten Modifikationen auf Kosten der Aenderungen der eiweißhaltigen Substrate zu setzen ist, mit denen die an sich nicht eiweißartigen, eigentlich giftig wirkenden Gruppen in engem Zusammenhange stehen müßten. Dies würde auch im wesentlichen der Auffassung von Faust entsprechen, der die giftigen Prinzipien sowohl des Cobragiftes als auch des Crotalusgiftes, das erstere im Ophiotoxin, das letztere im Crotalotoxin, in eiweißfreiem Zustande erhalten konnte, wobei jedoch hervorgehoben werden muß, daß diese eiweißfreien, isolierten Gifte bisher nicht als Antigene erprobt, und daher auch nicht als solche angesehen werden können; Faust selbst ist der Ansicht, daß diese wirksamen Prinzipien im nativen Gift salz- oder esterartig an Eiweiß oder eiweißartige Stoffe gebunden sind und daß sie durch die Art der Bindung vor den in freiem oder ungebundenem Zustande leicht eintretenden und ihr Unwirksamwerden herbeiführenden Veränderungen im Molkül geschützt sind. Es scheint mir daher auch die Annahme nahe zu liegen, daß gerade der Eiweißpaarling für das verschiedene Verhalten der als „Giftkomponenten" bezeichneten, verschieden wirksamen Gruppen des nativen Giftes verantwortlich gemacht werden muß. So wird am leichtesten erklärlich das übereinstimmend von den verschiedenen Beobachtern nachgewiesene verschiedene Verhalten des Neurotoxins, Hämolysins einerseits, des Hämorrhagins andererseits gegen Hitze, Dialyse, Säure, Chloroformeinwirkung, bei der Lecithidbildung und bei ähnlichen Eingriffen, wie z. B. bei der Trennung der einzelnen Komponenten durch Adsorptionsmittel nach Noc. Wenn also auch die für die Erkenntnis dieser Gifte so wichtigen Ergebnisse der Faustschen Forschungen Faust zu der Annahme geführt haben, daß das eiweißfrei dargestellte Crotalotoxin zugleich Neurotoxin, Cytotoxin, Cytolysin, Hämorrhagin und Hämolysin ist, so muß dennoch im nativen Gifte einzelnen Giftqualitäten für das biologische Experiment und in ihrer toxikologischen Bedeutung wohl ihre Sonderstellung bis auf weiteres gewahrt bleiben. Die dem nativen Crotalusgift eigentümliche gerinnungsfördernde Wirkung fehlt dem reinen Crotalustoxin, ebenso auch die sonst vorhandene agglutinierende Fähigkeit, für welche Faust die Eiweißkomponente des nativen Klapperschlangengiftes verantwortlich zu machen geneigt ist.

Die Methoden, deren sich Faust bediente, um die wirksamen Gifte eiweißfrei darzustellen, basieren zum Teile auf dem sogenannten „Kupferkaliverfahren" Schmiedebergs, zum Teile auf Fällungen mit kolloidalem Eisenoxyd oder auf der Hitzekoagulation in Kombination mit der Ausfällung scheinbar unwirksamer Eiweißprodukte durch Metaphosphorsäure. Da diese Verfahren ein großes methodisches Interesse beanspruchen, seien sie im folgenden ausführlich beschrieben:

2. Darstellung und Isolierung des Ophiotoxins.

Die 2-proz. wässerige, klar filtrierte Schlangengiftlösung wird mit einer Lösung von neutralem Kupferacetat oder mit chemisch reinem, namentlich völlig eisenfreiem Kupferchlorid versetzt und dieser kupferhaltigen Lösung nach einiger Zeit verdünnte, etwa 5-proz. Kali- oder Natronlauge tropfenweise zugesetzt bis zur schwachen, aber deutlich erkennbaren alkalischen Reaktion; dabei nimmt die Flüssig-

keit eine intensive Biuretfärbung an und es fällt ein Niederschlag aus, welcher zum größten Teil aus Kupferoxydhydrat besteht, während die eiweißartigen Beimengungen, wie an der eintretenden Biuretreaktion zu erkennen ist, zum großen Teil in das Filtrat übergehen. Falls auf Zusatz von Lauge keine weitere Fällung entsteht, wird nach dem Absetzenlassen des Niederschlags abfiltriert, der letztere in schwach essigsäurehaltigem Wasser gelöst und aus der klar filtrierten Lösung durch tropfenweisen Zusatz von Lauge abermals ein Niederschlag erzeugt, während die restlichen Eiweißkörper wieder in dem Filtrate zurückbleiben. Man filtriert den Niederschlag möglichst schnell ab und wiederholt behufs Reinigung eventuell das Lösen und Fällen nochmals. Auf diese Weise kann man den Kupferlaugeniederschlag von biuretgebender Substanz und durch Waschen von überschüssigem Alkali befreien. Die Zerlegung des Niederschlags und das Befreien des wirksamen Körpers von Kupfer kann entweder in der Weise geschehen, daß der in Wasser suspendierte Niederschlag mit Schwefelwasserstoff unter kräftigem Schütteln zersetzt und der überschüssige Schwefelwasserstoff durch Luftdurchblasen entfernt wird; die von dem ausgeschiedenen Schwefelkupfer abfiltrierte klare, biuretfreie Flüssigkeit stellt das gut wirksame Ophiotoxin dar, das im Vakuum über H_2SO_4 getrocknet werden kann; derartig dargestellte Präparate erwiesen sich als stickstofffrei. Die zweite Zersetzungsmethode des gewaschenen Kupferniederschlags besteht darin, das derselbe mit Alkohol vom Filter abgespült und zur völligen Entwässerung längere Zeit unter wiederholt gewechseltem 96-proz. Alkohol aufbewahrt wird; durch vorsichtigen Zusatz alkoholischer Salzsäure zu dem überstehenden Alkohol und durch fleißiges Schütteln des Alkohols wird der Kupferniederschlag zerlegt, wobei sich das gebildete Kupferchlorid im Alkohol löst, während das vorher an Kupfer gebundene, jetzt freie Ophiotoxin in Form leichter, gelblichweißer Flöckchen ausfällt. Die Ausscheidung kann durch Zusatz von wasserfreiem, frisch destilliertem Aether beschleunigt werden. Von dem abgeschiedenen Toxin wird der kupferchloridhaltige Alkohol durch Dekantation entfernt; das abgeschiedene, nochmals mit Alkohol gewaschene Ophiotoxin löst man in Wasser. Nach diesen beiden Methoden dargestellte Giftlösungen erweisen sich infolge der Alkaliwirkung schwächer wirksam als das Ausgangsmaterial, weshalb Faust noch eine dritte, schonendere Darstellungsmethode, welche auf der Ausfällung mit Metaphosphorsäure beruht, angewandt hat.

Eine 10-proz., schwach mit Essigsäure angesäuerte Cobragiftlösung wird 15 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt und auf diese Weise von den koagulablen Eiweißkörpern und eventuell einem Teile der Albumosen befreit. Die wirksame Substanz geht mit den Biuretreaktion gebenden Körpern in das Filtrat über. Zur Entfernung dieser wird das Filtrat dialysiert, wodurch allein schon im günstigsten Falle eine eiweißfreie Ophiotoxinlösung erhalten werden kann; doch soll wegen leichter Zersetzlichkeit des Giftes die Dialyse nicht wochenlang dauern, sondern nur bis zur Chlorfreiheit des Dialysats ausgedehnt werden. Die chlorfreie, nicht dialysierende Ophiotoxinlösung wird nunmehr im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur oder durch Eindampfen, wobei immer darauf zu achten ist, daß die Lösungen schwach sauer reagieren, eingeengt und zur Entfernung der biuretartig reagierenden Körper mit einer

10-proz. Lösung von Metaphosphorsäure gefällt; dabei ist jedoch ein Ueberschuß an Metaphosphorsäure zu vermeiden, weil der Niederschlag im Ueberschuß löslich ist, andererseits soll soviel freie Metaphosphorsäure übrig bleiben, daß die resultierende Giftlösung schwach sauer reagiert. Der durch die Fällung mit Metaphosphorsäure entstandene grobflockige Niederschlag wird abfiltriert und das so erhaltene biuretfreie Filtrat enthält das Gift, welches durch Alkohol nunmehr ausgefällt und durch wiederholtes Lösen und Fällen, am besten in demselben Gefäß, von der etwa anhaftenden Metaphosphorsäure gereinigt werden kann. Die im Vakuum über Schwefelsäure zu einem leichten, schwach gelblich gefärbten, amorphen Pulver getrocknete Substanz stellt das eiweißfreie, der Analyse unterzogene Gift dar.

3. Darstellung und Isolierung des Crotalotoxins.

I. 20 g eingetrocknetes Gift wurden in 200 ccm destillierten Wassers unter Hinterlassung eines weißen Rückstandes, von welchem die klare, hellgelb gefärbte Flüssigkeit abfiltriert wurde, gelöst; diese Lösung wird, wie bei dem Ophiotoxin, mit neutralem Kupferacetat oder mit chemisch reinem, insbesondere völlig eisenfreiem Kupferchlorid versetzt und hierauf nach einiger Zeit etwa 5-proz. Kalioder Natronlauge bis zur bleibenden, schwach alkalischen Reaktion zugefügt; es entsteht ein größtenteils aus Kupferoxydhydrat zusammengesetzter Niederschlag, während die überstehende Flüssigkeit intensive Biuretreaktion zeigt. Sobald bei eingetretener alkalischer Reaktion ein neuerlicher Zusatz von Lauge keine weitere Fällung mehr bedingt, läßt man den entstandenen Niederschlag absetzen und bringt ihn auf ein Filter; die wirksame Substanz ist nur in diesem Niederschlage, nicht in dem Filtrate enthalten. Die weitere Behandlung erfolgt derart, daß der in schwach essigsäurehaltigem Wasser lösliche Niederschlag durch wiederholtes Fällen mit Kali- oder Natronlauge und Lösen in schwacher Essigsäure von den noch anhaftenden, Biuretfärbung gebenden Eiweißstoffen gereinigt, und endlich durch wiederholtes Waschen mit Wasser von dem überschüssigen Alkali befreit wird. Die Trennung des wirksamen Körpers vom Kupfer erfolgt entweder derart, daß der klebrig-gelatinöse Niederschlag in Wasser verteilt und durch einen kräftigen Schwefelwasserstoffstrom zersetzt wird; der Ueberschuß von Schwefelwasserstoff wird durch Luftdurchleiten entfernt und das gebildete Schwefelkupfer abfiltriert; das klare Filtrat enthält das gereinigte Gift. Oder der alkali- und biuretfrei gewaschene Kupferniederschlag wird mit Alkohol vom Filter abgespült, zur vollständigen Entwässerung längere Zeit unter wiederholt gewechseltem Alkohol von 96 Proz. aufbewahrt und hierauf durch vorsichtigen Zusatz alkoholischer Salzsäure zu dem überstehenden Alkohol und fleißiges Umschütteln des Alkohols zerlegt; das gebildete Kupferchlorid löst sich im Alkohol, während das vorher an Kupfer gebundene Crotalotoxin in Form von leichten, gelblichweißen, in Alkohol unlöslichen Flocken ausfällt. Diese Ausscheidung kann durch Zusatz von wasserfreiem, frisch destilliertem Aether begünstigt werden, wobei darauf zu achten ist, daß nicht Kupferchlorid gleichzeitig abgeschieden wird; der abgesetzte Toxinniederschlag wird durch Dekantation mit Alkohol so lange gereinigt, bis der überstehende Alkohol sich chlorfrei erweist oder durch die Ferrocyankaliumprobe die Abwesenheit von Kupfer erkennen läßt. Der endlich erhaltene

leichtflockige Niederschlag wird in Wasser gelöst und stellt die reine Giftlösung dar. Da jedoch nach diesem Verfahren offenbar infolge der Alkalieinwirkung Veränderungen im Molekül des eiweißfreien Giftes stattfinden, welche zu großen Verlusten an wirksamer Substanz führen, wurden noch weitere Reinigungsmethoden des Giftes eingeschlagen, von denen die folgende die Hauptmasse der im Gifte befindlichen Eiweißkörper durch Hitzekoagulation bei 85^0 während 5 Minuten, durch welchen Eingriff das Nervengift nicht beeinflußt wird, entfernt.

II. 20 g lufttrockenes Crotalusgift wurden in 200 ccm Wasser gelöst, mit Essigsäure angesäuert und dann rasch über freier Flamme unter fortwährendem Umschütteln der Flüssigkeit auf 85^0 erhitzt, die Flüssigkeit im laufendem Wasser rasch auf Zimmertemperatur abgekühlt und das in groben Flocken ausgefallene Eiweiß abfiltriert; das die wirksame Substanz enthaltende, Biuretreaktion gebende Filtrat wurde bis zur völligen Chlorfreiheit dialysiert; eine länger dauernde Dialyse, die etwa zum völligen Schwinden der biuretartig reagierenden Stoffe führen würde, empfiehlt sich aus dem Grunde nicht, weil mit dem abnehmenden Gehalt dieser Substanzen auch die Veränderlichkeit und Zersetzlichkeit des Crotalotoxins rasch wächst. Zur Entfernung der Biuretreaktion gebenden Stoffe wurde die im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur auf mindestens 50 ccm eingeengte und filtrierte Flüssigkeit tropfenweise mit einer frisch hergestellten 10-proz. Metaphosphorsäurelösung versetzt; der sich dabei allmählich in Form eines leichten dünnen Anfluges an den Gefäßwandungen abscheidende weiße oder gelblichweiße Niederschlag enthält die biuretartig reagierenden Körper, die überstehende klare, biuretfreie, schwach sauer reagierende Flüssigkeit dagegen die wirksame Substanz. Zu bemerken ist, daß behufs völliger Ausfällung der Eiweißkörper ein Ueberschuß an Metaphosphorsäure zu vermeiden ist, doch soll andererseits die überstehende Flüssigkeit leicht saure Reaktion zeigen. Die wirksame Substanz kann aus der Lösung durch Zusatz von Alkohol und Aether in groben, weißen, manchmal auch gelblich gefärbten Flocken ausgefällt werden, welche am zweckmäßigsten in demselben Gefäß mit Alkohol von 70 Proz., dem man $^1/_{10}$ Volumen Aether zugesetzt hat, so lange gewaschen werden, bis in der Waschflüssigkeit kein Phosphor mehr nachweisbar ist; hierauf erfolgt in demselben Gefäß die Trocknung im Vakuum über Schwefelsäure zunächst bei Zimmertemperatur, später bei 40^0 bis zur Gewichtskonstanz, wozu 8—12 Tage nötig sind.

III. Um die Einwirkung höherer Temperaturen, wie sie bei der Hitzekoagulation nötig ist, zu vermeiden, wandte Faust zur Entfernung koagulabler Eiweißkörper kolloidales Eisenhydroxyd an. 40 g eingetrockneten Giftes wurden in 200 ccm Wasser gelöst und bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von Ferrum oxydatum solubile dialysatum Merck so lange versetzt, als noch ein Niederschlag entstand; von diesem wurde abfiltriert und die albumosen- und peptonartigen, Biuretreaktion gebenden Stoffe nunmehr, wie in dem vorigen Verfahren, durch vorsichtigen Zusatz von 10-proz. Metaphosphorsäure ausgefällt. Das Crotalotoxin bleibt in Lösung, aus der es durch Alkohol und Aether gefällt werden kann.

IV. Endlich benutzte Faust ein weiteres viertes Verfahren, welches gestattet, bei neutraler Reaktion unter Vermeidung der Anwendung

von Alkali und Säure bei Temperaturen unter 15° zu arbeiten. 40 g des getrockneten Giftes in 200 ccm Wasser gelöst, werden, wie bei der Methode III, mit kolloidalem Eisen gefällt, der Niederschlag abfiltriert und das stark wirksame Filtrat zur Entfernung von Salzen und anderen diffusiblen Stoffen so lange dialysiert, bis eine auf dem Wasserbade stark eingeengte, nicht zu klein bemessene Probe (mindestens $^1/_2$ l) des Dialysats die Abwesenheit von Chlor und Phosphorsäure erkennen läßt. Hierauf wird die während der Dialyse auf 800—1000 ccm gestiegene Flüssigkeit in Vakuumexsikkatoren über konzentrierter Schwefelsäure unter häufigem Wechseln der letzteren möglichst schnell bei Zimmertemperatur beiläufig auf 30 ccm eingeengt. Gibt man zu einer derartigen Crotalotoxinlösung so viel reinen, frisch destillierten Aether, daß derselbe sich bei längerem Schütteln mit der Flüssigkeit darin vollkommen löst (etwa 8 Volumprozent) und bringt man die ätherhaltige Lösung unter den Rezipienten einer gut arbeitenden Luftpumpe (Geryk Vacuum Pump), so wird dieselbe infolge schneller Vergasung des Aethers bei einem Luftdruck von ca. 1—2 mm rasch abgekühlt und in der vorher klaren Flüssigkeit scheidet sich nach einiger Zeit ein feiner leichter Niederschlag nebelartig aus, der der Hauptmasse nach aus Crotalotoxin besteht; derselbe ist noch manchmal mit biuretartig reagierenden Stoffen verunreinigt, welche jedoch durch ein- oder mehrmalige Wiederholung des geschilderten Verfahrens regelmäßig quantitativ entfernt werden können, so daß es auf diesem Wege ebenfalls gelingt, biuretfreie und wirksame Lösungen von Crotalotoxin zu gewinnen. Verwendet man zur Abkühlung der dialysierten und konzentrierten Giftlösungen nicht Aether, sondern eine Kältemischung, so erfolgt die Ausscheidung des Toxins auch nicht annähernd quantitativ. Das auf diesem Wege erhaltene biuretfreie Crotalotoxin wurde auf einem kleinen Filter gesammelt, mit sehr wenig Wasser von 0° gewaschen, in Wasser bei Zimmertemperatur gelöst und durch Zusatz von Alkohol und eventl. von Aether gefällt und wie bei Methode II getrocknet. Die nach den Methoden II, III und IV dargestellten, gleich wirksamen Präparate ergaben übereinstimmende Analysenwerte, welche Faust zu der Annahme führten, daß trotz der amorphen Beschaffenheit des analysierten Crotalotoxins in den erhaltenen Analysenzahlen genügende Garantie für Reinheit und Einheitlichkeit der Präparate läge.

4. Chemische Charakterisierung der isolierten Gifte.

Die chemische Natur der beiden von Faust eiweißfrei dargestellten wirksamen Prinzipien ist wohl noch nicht geklärt, doch scheint nach Faust das chemische, physikalisch-chemische und pharmakologische Verhalten für die Zugehörigkeit des Ophiotoxins und Crotalotoxins zu der Gruppe der Sapotoxine zu sprechen; beide Körper zeigen sowohl in den chemischen wie auch pharmakologischen Eigenschaften eine weitgehende Uebereinstimmung, und das Ophiotoxin unterscheidet sich vom Crotalotoxin nur dadurch, daß es vom Unterhautzellgewebe aus sehr langsam resorbiert wird und daher zentral entweder überhaupt nicht wirkt oder nur nach Applikation relativ großer Mengen. In beiden Fällen handelt es sich um kolloidale, stickstoff-, schwefel- und phosphorfreie Körper, welche in Wasser löslich, in Alkohol, Aether, Chloroform, Essigäther, Aceton, Petroläther und Schwefelkohlenstoff unlöslich sind. Die Elementar-

analyse ergibt beim Ophiotoxin im Mittel einen Kohlenstoffgehalt von 52,01 Proz. und einen Wasserstoffgehalt von 6,76 Proz., aus welchen Zahlen sich die empirische Formel $C_{17}H_{26}O_{10}$ berechnet. Das Mittel der Analyse von vier nach drei verschiedenen Verfahren dargestellten Crotalotoxinpräparaten ergab für den Kohlenstoff 50,94 Proz., für den Wasserstoff 6,89 Proz., welche Zahlen der berechneten Formel von $C_{34}H_{52}O_{20} - H_2O$ entsprechen würden; darnach würde das Crotalotoxin-Molekül ein verdoppeltes Ophiotoxin-Molekül mit einem Molekül Wasser darstellen; für die doppelte Größe des Crotalotoxin-Moleküls würde vor allem die schwere Resorbierbarkeit sprechen. Doch ist keineswegs ausgeschlossen, daß Ophiotoxin und Crotalotoxin einfach struktur- oder vielleicht auch optisch isomere Körper sind, die sich, wie viele isomere Körper, sowohl in ihrer Wirksamkeit wie auch in ihrem Resorptionsvermögen voneinander unterscheiden. Irgendeinen sicheren Schluß in bezug auf die nähere chemische Struktur gestatten jedoch die bisher ausgeführten Untersuchungen nicht. Von Interesse ist es, daß beide Stoffe in ihren wässerigen Lösungen schwache Säuren darstellen, welche Lackmus sehr schwach röten, jedoch Alkalikarbonate nicht zerlegen können; sie sind daher schwächere Säuren als die Kohlensäure; vermutlich rührt die saure Natur von den aromatischen Hydroxylgruppen her. Beide Gifte werden aus den wässerigen Lösungen außer durch Alkohol auch durch Sättigung mit Ammonsulfat abgeschieden, dagegen nicht durch Kochsalz- und Natriumsulfat; Schwermetallsalze, wie Kupfer, Blei, Silber und Quecksilber fällen beide Gifte in alkalischer, nicht aber in saurer Lösung. Gegen oxydierende Agentien, wie Kaliumpermanganat, unterchlorige Säure, Wasserstoffsuperoxyd, Chromsäure sind die Gifte äußerst empfindlich; eine Permanganatlösung wird durch das Crotalotoxin sofort entfärbt, das Toxin selbst durch die Lösung schon bei Zimmertemperatur augenblicklich entgiftet. Weder aus dem Ophiotoxin der Colubriden, noch aus dem Crotalotoxin der Crotaliden läßt sich eine Kohlenhydratgruppe durch Hydrolyse abspalten, so daß beiden Körpern eine Glycosidnatur nicht zukommen dürfte. Die beiden giftigen Prinzipien des Schlangengiftes lassen sich nach Faust in dieselbe pharmakologische Gruppe der Sapotoxine einreihen wie das von Heubner in eiweißfreiem Zustande erhaltene Pfeilgift der Kalahari, ein in den eingetrockneten Larven von Diamphidia locusta enthaltenes und von R. Böhm den Toxalbuminen zugezähltes Gift, und zeigen in ihrem chemischen Aufbau Aehnlichkeit mit dem aus dem Hautdrüsensekrete der Kröte von Faust dargestellten Bufotalin. Allerdings bezieht sich die Aehnlichkeit der drei Giftstoffe, des Bufotalin, Ophiotoxin und Crotalotoxin, hauptsächlich auf die gleiche Anzahl von Kohlenstoffatomen, so daß die Möglichkeit vorliegt, daß das Kohlenstoffskelett der drei Verbindungen das gleiche ist und daß die drei Stoffwechselprodukte bei den nahestehenden Tierarten der Amphibien und Reptilien von einer gemeinsamen Muttersubstanz, vielleicht dem Cholesterin, zu dessen Oxydationsprodukten das Bufotalin Beziehungen aufweist, abstammen.

Einige neue Gesichtspunkte über die Natur und biologische Wirkung des Cobragiftes ergeben sich aus den interessanten Vergiftungsversuchen, welche in jüngster Zeit Bang & Overton an Kaulquappen ausgeführt haben. Es zeigte sich zunächst die uner-

wartete Tatsache, daß Kaulquappen durch die Haut- und Kiemenepithelien schon innerhalb 5—6 Stunden eine relativ sehr große Menge der toxischen Substanz aufzunehmen imstande sind; da diese Aufnahme unzweifelhaft*), wie die Autoren glauben, durch einen reinen Diffusionsvorgang ohne aktive Beteiligung des Protoplasmas stattfindet, dürfte das sehr rasche Eindringen der wirksamen Substanz mit der Ansicht unvereinbar sein, daß diese Substanz zu den Proteinkörpern gehört. Denn eine Anhäufung von Amino- und Iminogruppen in einem Molekül, wie dieselbe in den Eiweißkörpern besteht, benimmt dem Molekül die Fähigkeit, auf reinem Diffusionswege durch die lebende Plasmahaut zu dringen und aus ähnlichen Gründen schließen auch Bang & Overton, daß auch das Vorhandensein einer größeren Anzahl Hydroxylgruppen im Molekül der Substanz sehr unwahrscheinlich ist, es sei denn, daß die Zahl der Hydroxylgruppen von der der Kohlenstoffatome bei weitem übertroffen wird**). Auf die Molekulargröße läßt sich aus dem raschen Eindringen der Substanz aus dem Grunde kein Schluß ziehen, weil viele hochmolekulare Verbindungen, wie z. B. die basischen Anilinfarben, die freien Alkaloidbasen die lebende Plasmahaut sehr leicht und rasch passieren, wenn nur keine zu große Anhäufung von Hydroxyl-, Amino- oder Iminogruppen im Molekül vorhanden ist. Die Vergiftung der Kaulquappen durch das Cobragift ist, was eine äußerst wichtige Tatsache bedeutet, nach den Versuchen von Bang & Overton in demselben Sinne ein völlig reversibler Vorgang, wie etwa die normal verlaufende Narkose. Es ist den beiden Forschern wahrscheinlich, daß die unbeschädigten Haut- und Kiemenepithelien der Kaulquappen und Fische nur die eigentlich toxische Komponente des Cobragiftes durchlassen, nicht aber die übrigen Bestandteile, denen möglicherweise die von der toxischen zu trennende antigene Wirkung zukommt, da die Tiere, welche durch wiederholte Aufnahme des Giftes vergiftet und wieder entgiftet worden waren, durch die gleiche Giftkonzentration wieder gelähmt werden konnten, wie das erstemal, also keine Immunerscheinungen aufwiesen.

Zur weiteren Charakteristik der möglichen Giftmodifikationen sei endlich erwähnt, daß ähnliche Methoden, wie sie von Ehrlich & v. Behring zur Toxoidbildung resp. zur Abschwächung des Diphtherietoxins zu Immunisierungszwecken verwendet worden sind, auch hier mit Erfolg Eingang fanden, so der Jodtrichloridzusatz zum Crotalusgift (Flexner & Noguchi, Madsen & Noguchi) neben dem schon besprochenen Salzsäureverfahren, ferner 24-stündige Digestion des Giftes bei 37° mit gleichen Teilen Eisessig, wodurch die hämorrhagipare Komponente des Habugiftes zerstört wird, während nach der Neutralisation das Gift noch gut immunisierend wirkt (Ishizaka) und endlich die Behandlung des Giftes mit Schwefelwasserstoff, wodurch die Giftigkeit zum größten Teil zerstört wird, während die antigene Wirkung erhalten bleibt (Ishizaka). Es bleibt allerdings vielfach fraglich, wie weit es sich bei all diesen Verfahren um

*) Vorläufig erscheint es jedoch nicht völlig sichergestellt, daß es sich bei der Aufnahme des Giftes tatsächlich nur um einen echten, ohne jedwede Schädigung der Epithelien einhergehenden Diffusionsvorgang handelt, weshalb mir auch die von den Autoren an ihre Versuche geknüpften Schlüsse noch nicht bindend scheinen.

**) Vgl. Overton: Nagels Handbuch der Physiologie, Bd. 2, 819—824 und Pflügers Archiv, Bd. 92, 261—264, 1902, zit. nach Bang & Overton.

eine wirkliche Toxoidbildung, also völlige Zerstörung der Giftwirkung bei Erhaltenbleiben der Antigenwirkung, oder nur um eine etwa einer Verdünnung des Giftes gleichzusetzende Abschwächung desselben handelt, wie dies bei dem Calmetteschen Verfahren der Abschwächung des Cobragiftes durch 1-proz. Chlorkalklösung geschieht.

b) Bienengift.

Das Gift der Honigbiene steht in mancher Beziehung dem Schlangengift nahe und gehört mit zu den wenigen tierischen Giften, über welche in chemischer Hinsicht interessante Daten vorliegen; wenn auch die Antigennatur des Giftes nicht sicher steht — eine Antitoxinbildung wurde bisher noch nicht nachgewiesen — so sind vorwiegend durch J. Langer mehrfach Tatsachen bekannt geworden, welche die Möglichkeit, das Bienengift als Antigen zu benützen, nahe legen. So konnte Langer durch ausgedehnte statistische Erhebungen die den Imkern von alters her bekannte Tatsache einer Gewöhnung an Bienengift sicherstellen, und Calmette berichtet, daß es leicht gelingt, Mäuse gegen Dosen des Giftes zu impfen, an welchen Kontrolltiere sicher zugrunde gehen. Phisalix untersuchte experimentell an den sehr empfänglichen Sperlingen das Bienengift und fand bei der chemischen Trennung, daß es drei verschieden wirksame Substanzen enthält, von denen die erste Entzündung erregend wirkt, die zweite Krämpfe und die dritte Lähmungen erzeugt. Hat sich schon aus Langers Untersuchungen die große Aehnlichkeit des Aculeatengiftes mit den Schlangengiften, insbesondere aber mit dem Gifte der Viperiden und Crotaliden, denen, gleichwie dem Bienengifte, eine örtlich nekrotisierende, hämolytische und hämorrhagipare Wirkung zukommt, ergeben, so haben spätere Untersuchungen von Morgenroth & Carpi eine weitere interessante Analogie mit dem Schlangengifte in der Richtung aufgedeckt, daß auch die hämolytische Wirkung des Bienengiftes, gleichwie des Schlangenhämolysins, durch Lecithinzusatz eine ganz auffallende Steigerung erfährt.

Was die chemischen Eigenschaften des nativen Akuleatengiftes, wie es durch Entleerung des Giftstachels in Wasser gewonnen wird, anlangt, so stellt dasselbe eine klare, farblose Flüssigkeit von saurer, wahrscheinlich durch Ameisensäure bedingten Reaktion, aromatischem Geruch und bitterlichem Geschmack dar, welche beim Kochen allein, sowie beim Kochen mit Salpetersäure, ferner mit Essigsäureferrocyankalium, Jodquecksilberkalium und Salzsäure, Phosphorwolframsäure und Salzsäure, Sublimat flockige Fällungen liefert und positive Millonsche und Biuretreaktion gibt; die Trommersche und Nylandersche Reaktion sind negativ; ähnlich reagieren auch die durch Verreiben der Stachel mit Wasser hergestellten Extrakte. Die angeführten Eiweißreaktionen scheinen indessen mit der eigentlichen Giftwirkung nicht zusammenzuhängen, da auch das nach dem Kochen und nach der Ausfällung der koagulierbaren Eiweißkörper erhaltene Filtrat seine Giftwirkung beibehält. Das Gift kann in zugeschmolzenen Glasröhren, selbst durch zwei Stunden, im kochenden Wasser ohne Schaden erhitzt werden und bleibt auch im trockenen Zustande wirksam, wenn es $^1/_2$ Stunde bis 10 Tage lang auf 100° erhitzt wird. Auch Gefrierenlassen verträgt das Gift; verschlossen aufbewahrt, hält sich das Gift lange Zeit unverändert, dagegen zersetzt es sich

leicht durch Fäulnis in offenstehenden Gefäßen. Während verdünnte Säure, wie $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, oder verdünnte Lauge das Gift intakt lassen, wird es durch verschiedene oxydierende Agentien, wie Kaliumpermanganat, Chlor und Brom leicht zerstört, ebenso auch durch Einwirkung von Pepsin, Pankreatin und Labferment.

Für die Reindarstellung arbeitete J. Langer nachfolgendes Verfahren aus: Mehrere tausend (12000) Stachel mit Giftblase wurden in 96-proz. Alkohol gesammelt, der Alkohol abfiltriert, die Stachel bei 40^0 C getrocknet, dann fein zerrieben und mit Wasser 24 Stunden lang digeriert. Die klar filtrierte Lösung, welche das gesamte wasserlösliche Gift enthält, wird durch Eintropfenlassen in 96-proz. Alkohol gefällt und der am Filter gesammelte Niederschlag mit 96-proz., dann mit absolutem Alkohol und endlich mit Aether gewaschen; die getrocknete Substanz stellt blättrige Lamellen dar. Die weitere Reinigung des Giftes von den anhaftenden Eiweißkörpern gelang Langer dadurch, daß er die 2-proz. wässerige Giftlösung bei 40^0 einengte und tropfenweise mit konzentriertem Ammoniak fällte, wodurch ein dicker, käsiger Niederschlag entstand, welcher die wirksame Substanz enthält, während im Filtrat die unwirksamen, Biuretreaktion gebenden Körper sich vorfinden. Der Niederschlag kann durch Lösen in schwach essigsäurehaltigem Wasser und Fällen mit Ammoniak, sowie bei Wiederholung dieser Prozedur gut gereinigt werden. Die endlich erhaltene Lösung gibt die typische Conjunctivalreaktion und ist frei von Substanzen, welche eine Biuret-, Xanthoprotein-, Schwefelblei- und Millonsche Reaktion zeigen. Der gereinigte Körper fällt nicht mit Sublimat, Silbernitrat und Bleiacetat, wohl aber reagiert er mit den Alkaloidreagentien (Jodquecksilberkalium, Jodwismutkalium, Jodjodkalium, Phosphorwolframsäure, Tannin, Pikrinsäure, Kaliumkadmiumjodid). Langer ist geneigt, das wirksame Prinzip des Akuleatengiftes auf Grund dieser Ergebnisse für eine Base anzusehen. Nach Faust*) ist es in die Gruppe der diffusiblen, Nekrose erzeugenden, nicht flüchtigen Reizstoffe einzureihen, deren Hauptrepräsentant das Cantharidin ist. Die theoretisch sehr wichtige Frage, ob es in der Tat möglich ist, gegen dieses eiweißfreie Gift eine echte Immunität zu erzielen, ist vorläufig noch unbeantwortet.

Die hämolytische Wirkung des Bienengiftes äußert sich auf die verschiedensten Blutarten; bloß das Rinderblut scheint weniger empfindlich zu sein; bei Meerschweinchen- und Ziegenblutkörperchen kann die Hämolyse durch Lecithinzusatz auf das 200—500-fache gesteigert werden. Nach Morgenroth & Carpi soll das hämolytische Prinzip, welches durch Lecithinzusatz in seiner Wirkung verstärkt wird, weniger stabil sein als beim Cobragift, indem es in verdünnten Lösungen bei 37^0 schon nach 3 Stunden eine Abschwächung, bei 100^0 schon in 1 Stunde eine völlige Zerstörung erfährt. Das nach der Methode von Kyes durch Lecithinzusatz entstandene Lecithingiftgemenge, das sogenannte „Lecithid", ist dagegen thermostabil und wirkt auf Blutkörperchen ungemein intensiv hämolytisch; die lösende Wirkung kann durch Cholestearinzusatz oder durch Zusatz von normalem Pferdeserum beträchtlich gehemmt werden.

---

*) Faust, E. St., Die tierischen Gifte. Braunschweig, 1906, S. 196.

II. Giftige Antigene der roten Blutkörperchen.

Im Gegensatz zu den ungiftigen Antigenen, denen mehr minder die meisten eiweißhaltigen Leibesbestandteile der Tier- und Pflanzenzelle, sowie die eiweißhaltigen Körpersäfte zugezählt werden müssen, finden sich giftige Antigene im Organismus der höheren Tiere nicht häufig und unsere Kenntnisse über deren chemischen Aufbau und die Grundlagen ihrer spezifischen Wirkung sind nur sehr geringe. Die Giftwirkungen, welche bei der Einführung sowohl artfremder als auch arteigener Organ- und Zellextrakte in die Blutbahn eintreten, können naturgemäß recht verschiedenartige sein; die indes hier interessierenden Giftwirkungen antigener Gewebsbestandteile hängen zumeist nicht mit der eigentlichen Antigenwirkung zusammen; sie sind vielfach auf Aenderungen der normalen Blutgerinnung, insbesondere Thrombenbildung zurückzuführen, wie dies nebst zahlreichen Angaben der älteren Gerinnungsliteratur (Naunyn, Wooldridge u. a.) neuerdings wieder auf gewisse Immunitätsphänomene sich beziehenden Arbeiten von Coca, Moldovan u. a. beweisen; auch die neuesten Angaben von H. Dold über die Giftigkeit von wässerigen Organextrakten und die entgiftende Wirkung frischen Serums dürften wahrscheinlich durch Gerinnungsvorgänge resp. die Beeinflussung der an der Gerinnung beteiligten Substanzen bedingt sein. Doch können auch andere Vorgänge, vielleicht selbst spezifischer Natur, bei der Giftwirkung derartiger Extrakte gelegentlich mitbeteiligt sein, wie dies die Untersuchungen von Gottlieb & Lefmann über die blutdruckherabsetzende Wirkung lipoidartiger Blutkörperchenextrakte zeigen; nicht unberücksichtigt dürfen ferner hier die zahlreichen Beobachtungen über die hämolytische Wirkung der Organextrakte bleiben, wie sie in den Arbeiten von Levaditi, Faust & Tallquist, Friedemann, Joannovics & Pick, Jakoby, Morgenroth & Schäfer u. a. beschrieben worden sind; freilich entfalten gerade die für die hämolytische Wirkung der Organextrakte verantwortlichen Substanzen nur in besonderen Fällen, wie z. B. bei der Bothriocephalus- und Oelsäureanämie (Faust & Tallquist) oder bei der Toluylendiaminvergiftung (Joannovics & Pick, Hildebrandt) ihre Wirkung im lebenden Organismus, in der Regel dagegen nur bei direktem Zusatze zu den roten Blutkörperchen in vitro. Bei allen diesen Substanzen handelt es sich um die Wirkung fettartiger Körper, wie Fettsäuren oder Seifen, deren Zusammenhang mit den Antigenen vorläufig nicht feststeht; auch die alkohollöslichen, „komplexen“ Hämolysine, welche erst durch Lecithinzusatz angeblich aktiviert werden sollen und welche von Friedemann, später auch von Wohlgemuth im Hunde- und Rinderpankreas und im Pankreasfistelsafte vom Menschen aufgefunden und in Analogie mit den durch Lecithinzusatz aktivierbaren Schlangengiften ebenfalls als Toxolecithide bezeichnet worden sind, können nicht zu den Antigenen gezählt werden; hier sei auch an die Beobachtung von Delezenne erinnert, welcher fand, daß Pankreassaft und Darmsaft zusammen Hämolyse bewirken, während jede Komponente für sich inaktiv ist.

Wenn wir hier zunächst die sich häufig als höchst giftig erweisenden roten Blutkörperchen kurz berühren*), so muß angeführt werden,

---

*) Die ausführliche Darstellung der biologischen Giftwirkungen muß den speziellen Kapiteln dieses Handbuches überlassen bleiben.

daß trotz zahlreicher mühevoller Arbeiten über die Chemie der antigen und giftig wirkenden Körperbestandteile keine sicheren Aussagen gemacht werden können. Ueber das giftige Prinzip der artfremden Blutkörperchen konnten die bereits oben erwähnten Untersuchungen von GOTTLIEB & LEFMANN feststellten, daß durch Aetherextraktion aus verschiedenen artfremden Blutarten hitzebeständige lipoidartige, jedoch alkohol- und chloroformunlösliche Stoffe gewonnen werden können, welche, Kaninchen intravenös injiziert, Blutdrucksenkung, in größeren Dosen Tod unter Atemlähmung herbeiführen; da diese Stoffe nur für die fremde Tierspecies, niemals für die eigene — die aus den Kaninchenblutkörperchen extrahierten Lipoide sind für den Hund giftig, nicht für das Kaninchen — eine Giftwirkung besitzen, käme diesen Stoffen eine Spezifizität der Wirkung zu, welche mit der hämolytischen Wirkung in gewisser Beziehung steht, zumal bereits BATELLI nachweisen konnte, daß die Giftigkeit der roten Blutkörperchen nur für jene Tierarten zutrifft, deren Serum die betreffenden Blutarten aufzulösen vermag. Die artspezifische Wirkung dieser Lipoidsubstanzen illustriert folgende der Publikation LEFMANNS entnommene Tabelle, aus der hervorgeht, daß nur die artfremden Blutkörperchenextrakte die giftige Wirkung ausüben, die artgleichen, selbst in großer Menge appliziert, ungiftig bleiben; die am Kaninchen ausgeführten Versuche zeigten:

Tabelle X.

Verwendete Lipoidart	Injizierte Menge pro kg ccm	Blutdruck		Dauer der Injektion in Minuten	Verlauf
		vor der Injektion	nach der Injektion		
Hundelipoide	6,6	120	0	1,5	tot
Rinderlipoide	12,7	100	0	1,0	„
Schweinelipoide	14,1	102	46	2,0	verblutet
Katzenlipoide	14,2	120	48	5,0	—
Kaninchenlipoide	**25,0**	**90**	**86**	3,0	bleibt am Leben

In neuerer Zeit konnte FRIEDEMANN bei seinen interessanten Anaphylaxieversuchen mit roten Blutkörperchen zeigen, daß sowohl bei Tieren, die mit roten Blutkörperchen vorbehandelt sind, in der Blutbahn aus den reinjizierten roten Blutkörperchen ein Gift entsteht, wie auch in vitro durch Einwirkung eines entsprechenden Immunkörpers und Komplements noch vor Beginn der spezifischen Hämolyse aus den Erythrocyten sich Gifte gewinnen lassen, welche den Symptomenkomplex der Anaphylaxie hervorrufen und mit den Giften von GOTTLIEB & LEFMANN nicht identisch sind. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch die primäre Giftwirkung der roten Blutkörperchen auf einem ähnlichen, wie dem eben angeführten Anaphylaxie-Mechanismus beruht, wie er auch für die primäre Giftigkeit heterologer Serumarten zuerst von DOERR und von H. PFEIFFER vertreten wird; über die Natur dieser Gifte sind wir allerdings bisher nur auf Vermutungen angewiesen.

Die antigenen Eigenschaften kommen sowohl dem Hämoglobin als auch dem Stroma zu und zeigen neben strenger Artspezifizität mitunter auch die manchen Zellarten eigentümliche Zustands- und konstitutive Spezifizität, durch welche sie sich von den Organzellen und den Körpersäften derselben Tierart teilweise unterscheiden lassen.

So wissen wir durch die Untersuchungen von A. Klein, daß bei Immunisierung mit Hämoglobinlösungen (Erythrocytenextrakt) wohl Blutkörperchen agglutinierende und mit Blutkörperchenlösungen präzipitierende Immunkörper, aber keine Serumpräzipitine entstehen, ebenso wie auch die Injektion der Stromata wohl Erythropräzipitine, Erythroagglutinine und Stromataagglutinine, aber keine Serumpräzipitine erzeugte; umgekehrt sind auch die Serumpräzipitine nicht imstande, eine Agglutination der Stromata herbeizuführen; es sind daher nach Klein die Hämoglobinpräzipitine mit den Serumpräzipitinen durchaus nicht identisch, wiewohl bei beiden die Artspezifizität scharf ausgeprägt ist. Das Hämoglobin scheint sich vom Stroma in seinen antigenen Fähigkeiten qualitativ nicht viel zu unterscheiden, wenn auch begreiflicherweise eine scharfe Grenze zwischen beiden Antigenen schon deshalb schwer zu ziehen ist, weil, wie Friedberger & Dorner gezeigt haben, die geringsten Substanzmengen (bei intravenöser Injektion von 1 mg einer 5-proz. Blutkörperchenaufschwemmung, also bei Berechnung des Hämoglobingehaltes der Erythrocyten weniger als 0,001 mg) bereits Hämolysinbildung bewirken können und 0,000025—0,0001 ccm Ziegenblut genügen, um die hämolytische Kraft des Kaninchenblutes um das 5- bis 20-fache zu steigern. Es ist wohl möglich, daß die von verschiedenen Autoren diesbezüglich gefundenen Differenzen auf der Verschiedenheit der zur Darstellung der Antigene gewählten Methoden beruhen; indessen ist es nicht unwahrscheinlich, daß bei scharfer Trennung und Reindarstellung der einzelnen Bestandteile der Erythrocyten auch eine Trennung in qualitativ differente Antigene zu erzielen wäre. Dafür spricht die Angabe von Demees, der mit gereinigten Hämoglobinlösungen nur Präzipitine, aber keine Hämolysine erhielt und jene von Klein, der nach Injektion von Hämoglobin keine Stromaagglutinine, die nur nach Immunisierung mit Stroma auftreten, erzielen konnte. Die meisten Autoren berichten jedoch, daß sowohl dem Stroma, wie dem Hämoglobin sowohl lysinogene, als auch präzipitinogene, wie agglutinogene Eigenschaften zukommen, wie dies die nachfolgende Tabelle zeigt:

Tabelle XI.

Lysinogen	Agglutinogen	Präzipitinogen	Autor
Stroma	—	—	Bordet
Hämoglobin	Stroma	—	Nolf
„	—	Hämoglobin	Ide
Stroma	—	—	Bulloch
Hämogl. $>$ Stroma*)	Stroma $>$ Hämogl.**)	—	Stewart
„ „	Hämogl. Stroma	Hämogl. Stroma	Klein

Dagegen gelingt es, nach den weiter noch zu besprechenden Angaben einiger Autoren, die lysinogene und agglutinogene Substanz durch mancherlei chemische Eingriffe, sei es auf die roten Blutkörperchen, sei es auf die Stromata allein, zu trennen, wie durch Erhitzen (Dubois), die Darstellung des Lysinogens nach Bang & Forssman, die Acetonextraktion nach Frouin und die tryptische Verdauung nach Levene, so daß immerhin die Möglichkeit besteht, daß die beiden Antigene in chemischer und physikalischer Hinsicht voneinander dif-

*) Die lysinogene Wirkung ist stärker nach Injektion von Hämoglobin.
**) Die agglutinogene Wirkung ist stärker nach Injektion von Stroma.

ferieren. In chemischer Hinsicht scheint es mir von besonderer Wichtigkeit zu sein, daß es Levene nicht gelang, mit Lösungen von reinem kristallisiertem Hämoglobin Hämolysine zu erhalten.

Zur weiteren chemischen Charakteristik der bezüglichen Antigene können folgende Tatsachen herangezogen werden: die antigenen Substanzen sind widerstandsfähig gegen die Hitze, wie schon Bordet sah und Dubois bei Erhitzen von Hühnerblut ebenfalls feststellen konnte; erhitzte er Blutkörperchen in feuchtem Zustande auf 115°, so ging sowohl die lysinogene, wie die präzipitinogene Wirkung zugrunde, während die agglutinogene intakt blieb*), die ja, soweit Bindungsversuche dies zu beweisen imstande sind, auch nach mehrstündigem Kochen in Kochsalzlösung bei 100°, längerer Einwirkung von normaler Salzsäure, normaler Natronlauge und Salpetersäure, sowie Einwirkung von 10-proz. Formalin (Landsteiner & Prašek, zit. nach Landsteiner) oder Osmiumsäure (Coca) erhalten bleiben; auch das lysinogene Bindungsvermögen der Stromata bleibt nach dem Erhitzen auf 100° nach Muir und Fergusson zum größten Teile ungeschädigt, wie auch mit Formaldehyd behandelte Blutkörperchen, wie Ford & Halsey fanden, Hämagglutinine und Hämolysine anzuregen imstande waren. Ob irgendwelche von diesen Eingriffen auch Modifikationen in bezug auf die spezifische Wirkung erzeugen, ist nicht bekannt; nur die Untersuchungen von v. Dungern & Coca an osmierten Blutkörperchen beschäftigten sich mit dieser Frage.

Von großer theoretischer Bedeutung ist die Frage nach der Beteiligung der fettartigen Blutkörperchenbestandteile an der Antigenwirkung geworden, welche von den Untersuchungen von Bang & Forssman ihren Ausgangspunkt nahm, nachdem bereits früher Bulloch angab, daß nach längerer Behandlung (6-stündige Extraktion der Stromata im Soxhlet) mit Aether weder der Extrakt noch die Stromata Hämolysinbildung herbeiführen, und Landsteiner & v. Eisler fanden, daß durch Petrolätherextrakte gewaschener Blutkörperchen von Menschen, Pferd, Schwein und Meerschweinchen hämolytische Immunkörper neutralisiert werden können und daß entfettete Stromata nur wenig Lysin binden. Bang & Forssman fanden, daß eingetrocknete Aetherextrakte aus Erythrocyten vom Ochs, Pferd und Meerschweinchen, sowie die Aetherextrakte der Stromata eine typische, spezifische Hämolysinbildung im Tierkörper hervorzurufen vermögen, allerdings in Dosen verwendet, welche etwa 50—100 ccm Blut bei einmaliger Injektion gleichkommen. Diese ätherlösliche, hämolysinbildende Substanz, von den Autoren als „Immunisator" bezeichnet, ist hitzebeständig und wird auch durch kurzes Kochen in saurer oder alkalischer Lösung nicht zerstört; bei Gegenwart von Aceton wird sie gefällt und verliert dann ihre Löslichkeit in Aether, so daß die primäre Löslichkeit des Lysinogens in Aether von der Anwesenheit acetonlöslicher Substanzen abhängig ist. Der wirksame Körper ist alkoholunlöslich; trotzdem konnten Bang & Forssman auch durch Alkohol das Lysinogen teilweise extrahieren, doch waren diese Extrakte weit weniger wirksam als Aetherextrakte. Der durch Acetonfällung ge-

*) Nach Doepner besitzt das auf 120° durch 2 Stunden erhitzte getrocknete Blut noch, wenn auch abgeschwächt, lysinogene Fähigkeiten, nach Bang & Forssman auch die 2 Minuten lang gekochten Stromaaufschwemmungen.

reinigte, nunmehr sowohl in Alkohol als auch in Aether unlösliche Körper läßt sich in heißes Benzol aufnehmen und bleibt dann auch in kaltem Benzol löslich. Die Substanz ist mit keinem der bekannten Lipoidstoffe identisch; ihre Resistenz gegen Säuren und Alkalien, sowie gegen Fäulnis und Bakterieneinwirkung, wie auch gegen die fettspaltende Lipase (Steapsin Grübler) (Forssman) spricht gegen die Phosphatidnatur, gegen welche auch die Unlöslichkeit der gereinigten Substanz in Alkohol und Aether angeführt wird. Die Injektion des Lysinogens hat keine Agglutininbildung zur Folge und es ist daher das Lysinogen von dem Agglutinogen verschieden.

Außer dem Lysinogen konnten Bang & Forssman noch eine zweite, alkohol- und acetonlösliche, hitzebeständige Substanz aus den roten Blutkörperchen gewinnen, den sogenannten „Neutralisator", welcher, wie die Petrolätherextrakte*) von Landsteiner & v. Eisler, die Hämolysine zu binden, jedoch keine lysinogene Wirkung auszulösen vermochte und von dem Lysinogen durch Acetonfällung, sowie nach den Untersuchungen Forssmans durch Dialyse mittels intraperitoneal eingeführter Kollodiumkapseln getrennt werden konnte; der stromahaltige Kapselinhalt ist, allerdings erst nach längerem, selbst mehrmonatlichem Verweilen in der Bauchhöhle des Kaninchens, während welcher Zeit eine Einwanderung der Mikroorganismen stattgefunden und das an die Stromata gebundene Antigen von denselben in diffusibler Form herausgelöst worden war, nur imstande, die Hämolysin*bindung* (Ambozeptorfixation) zu bewirken und selbst nach intravenöser Injektion keine Hämolysin*bildung*; das Dialysat dagegen enthielt, wie das hämolysinhaltige Blut der Kapselträger bewies, das Antigen. Bleibt aber der Kapselinhalt steril, so dialysiert das an die Stromata gebundene Antigen nicht durch die Kollodiummembran. Da somit nach Bang & Forssman das immunisierende Prinzip und das bindende zwei verschiedene Substanzen sind, kann das Lysinogen der Lipoidmembran nicht den Angriffspunkt des Hämolysins darstellen und in diesem Falle erfolgt daher nicht die Neutralisation durch Bindung zwischen Antigen und Antikörper. Diese Untersuchungen von Bang & Forssman begegneten sowohl in dem experimentellen Teil als auch in der Deutung der Versuchsresultate insbesondere von Ehrlich & Sachs mannigfachen Einwänden, auf welche hier nicht eingegangen werden kann; hier sei nur darauf hingewiesen, daß trotz des Festhaltens von Bang an den ursprünglichen Deutungen der Versuchsresultate*) beider Forscher das Bedenken nicht unterdrückt werden kann, daß das Lysinogen entweder in Aether oder in Benzol nicht in echter Lösung, sondern in kolloidal gelöster

---

*) Zu dieser Gruppe von lipoiden Substanzen wären auch die „*Protektine*" von Noguchi zu zählen, hitzebeständige, in 0,9-proz. NaCl-Lösung sich lösende und antikomplementär wirkende Körper, welche durch Benzol und Aceton sowohl aus frischem Serum, als auch aus roten Blutkörperchen nach dem Erhitzen auf 56—90°, ja bei manchen Materialien selbst nach Einwirkung der Trockenhitze von 150° gewonnen werden können. Diese Lipoidstoffe sind auch imstande, fremdes Komplement zu neutralisieren und scheinen im nativen Blut oder Serum als inaktive Verbindung vorzukommen; durch Erhitzen erst werden sie in Freiheit gesetzt.

*) Vgl. Bangs Artikel in den Ergebnissen der Physiologie von Asher-Spiro, sowie dessen ausgezeichnete Monographie: Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden 1911, S. 152 und 153, in welchen auf die von Dautwitz & Landsteiner, sowie auf die von Pick geäußerten Deutungsmöglichkeiten der Befunde von Bang & Forssman erwidert wurde.

Form vorhanden war, und daher dessen Löslichkeit in den Fettlösungsmitteln nicht als für ein Lipoid charakteristisch anzusehen ist, eine Auffassung, die DAUTWITZ & LANDSTEINER und neuestens LANDSTEINER*) selbst vertreten, oder daß durch die Anwesenheit anderer Substanzen, wie z. B. der Lipoide, sowohl die Aether- als auch die Benzollöslichkeit der an sich unlöslichen eiweißartigen Lysinogene vermittelt wird, wie dies PICK meint und auch JAKOBY annimmt**); daran ändert es auch nicht viel, wenn die Phosphatide durch Aether- oder Alkoholbehandlung entfernt werden, da ja auch andere Körper die Benzollöslichkeit zu erhöhen vermögen, was die Beobachtungen von PAAL über die Bildung kolloidaler Benzollösungen von Kochsalz und Bromnatrium beweisen (LANDSTEINER***).

Trotz dieser gegen die Deutung der Versuchsergebnisse von BANG & FORSSMAN geäußerten Bedenken muß bemerkt werden, daß die tatsächlichen Befunde in verschiedener Richtung eine Bestätigung durch Arbeiten anderer Autoren erfuhren. So konnten zunächst LANDSTEINER & DAUTWITZ gegenüber negativen Ergebnissen von v. DUNGERN & COCA die immunisierende Wirkung von Toluol- und Aetherextrakten roter Blutkörperchen, sowie die Fällbarkeit der lysinogenen Substanz durch Aceton nachweisen, wenn auch der Immunisierungseffekt jenem nachstand, der mit den übrig gebliebenen Stromata zu erreichen war; auch FROUIN fand, daß der im Vakuum erhaltene Rückstand von Acetonextrakten der Hundeblutkörperchen Hämolysine erzeugte, zum Unterschiede von dem acetonunlöslichen Anteile, der nur agglutinogen wirkte. Endlich hat TAKAKI unter HOFMEISTERS Leitung das Lysinogen einer genaueren chemischen Untersuchung unterzogen. Die getrockneten Blutkörperchen wurden mit kochendem Benzol extrahiert und der Rückstand der mehrfach filtrierten Benzollösung zur Immunisierung verwendet; die ersten Benzolextrakte wirkten am stärksten, mit der Extraktionsdauer nahm die Wirksamkeit ab; so gaben nach der 100. Stunde die Blutkörperchen keine lysogene Substanz mehr ab, obwohl sie selbst noch wirksam waren. Die Reinigung des Benzolextraktes erfolgte nach folgendem Schema:

Benzolextrakt + kochendes Aceton

löslicher Teil (unwirksam) — unlöslicher Teil + kalter Aether

unlöslicher Teil + kochender absoluter Alkohol — löslicher Teil (unwirksam)

unlöslicher Teil (Rohlysinogen) — löslicher Teil (unwirksam)

Die Wirksamkeit des Rohlysinogens ist etwa so stark, wie jene des ursprünglichen Benzolextraktes, da die langdauernde Behandlung des Lysinogens mit Extraktionsmitteln die wirksame Substanz schädigt. Das Rohlysinogen stellt ein braunes, in heißem und kaltem Alkohol, Aether, Chloroform, Petroläther, Essigäther, heißem und kaltem Aceton, kaltem Benzol, Xylol und Wasser unlösliches, 34 bis

---

*) Siehe Anmerkung **) S. 838.

**) PICK, E. P., Darstellung der Antigene mit chemischen und physikalischen Methoden. In Handbuch der Technik u. Methodik der Immunitätsforschung, Jena 1908, S. 334.

***) LANDSTEINER, K., Wirken Lipoide als Antigene? In WEICHARDTS Jahresberichte über die Ergebnisse der Immunitätsforschung, 1910, S. 210 u. 211.

35 Proz. Asche enthaltendes Pulver dar, welches stickstoffhaltig ist und in dessen Asche sich Eisen, Phosphorsäure und Schwefelsäure nachweisen läßt; es gab keine Eiweißreaktionen, das Verhältnis von Kohlenstoff zu Stickstoff wies auch auf keinen typischen Eiweißkörper hin; dagegen lieferte das Präparat eine intensive Kohlenhydratreaktion nach Molisch, durch Säurespaltung ließ sich jedoch keine reduzierende Substanz erhalten. Nach Lösen des Lysinogens in $^1/_{10}$-n NaOH und nachheriger Neutralisation bleibt die Substanz gelöst, wiewohl sie sich durch Wasser weder aus den Blutkörperchen, noch aus dem Stroma gewinnen läßt; auch die wässerige Lösung des gereinigten Lysinogens gab keine Eiweißreaktionen, auch keine Fällung mit Phosphorwolframsäure und Alkohol; der Rückstand verkohlte unter Fettgeruch, die Kohle enthielt Phosphor, so daß Takaki vermutet, daß vielleicht ein unbekanntes Phosphatid in dem gereinigten Lysinogen vorliegt.

Ueberblickt man die Ergebnisse der Isolierungsversuche der antigen wirkenden Blutkörperchensubstanzen, so wird man trotzdem über die Natur des wirksamen Körpers kein sicheres Urteil abgeben können, ja nicht einmal mit Sicherheit auszuschließen vermögen, daß auch die Wirkung der besprochenen Lysinogene auf einem beigemengten, vielleicht unbekannten Eiweißderivat beruht. Unterstützend für diese Ansicht wären Versuche von Levene, welcher rote Blutkörperchen sowohl der peptischen, als auch der tryptischen Verdauung unterwarf; während die Pepsinverdauung die antigenen Eigenschaften völlig aufhob, gelang es mit den tryptischen Verdauungsprodukten Hämolysinbildung, aber keine Agglutininbildung zu erzielen; auch mit Natriumkarbonatextrakten aus Hundestromata konnten Hämolysine erzeugt werden. Erwähnenswert ist es hier, daß auch die bindende Substanz der Stromata durch proteolytische Fermente, wie Papayotin, wie aus Jakobys Versuchen hervorgeht, zerstört wird. Schließlich gelang es auch Guerrini Nukleoproteide, welche er aus Hundeblut nach Hamarsten gewann, als Hämolysinbildner zu verwenden.

III. Giftige Antigene der Tiersera.

Zu den ältesten Beobachtungen artspezifischer Giftwirkungen sind die giftigen Einwirkungen heterologer Blutsera zu zählen, wobei nicht allein die insbesondere von Mosso studierten Blutsera der Muräniden in Betracht kommen, sondern auch jene der hochstehenden Säugetiere, deren schwer toxische Einflüsse sich sowohl bei der direkten Einführung in die Blutbahn, als auch, wie Uhlenhuth an Meerschweinchenversuchen zuerst feststellen konnte, bei subkutaner und intraperitonealer Injektion in charakteristischer Weise ausprägen. Nach den von O. Weiss gemachten Beobachtungen tritt nach intravenöser Injektion artfremden Blutserums an Kaninchen ein Vergiftungsbild auf, welches zunächst unter Atembeschleunigung, dann Dyspnoë und Krämpfen, ferner unter allmählich sich steigernder Herzarbeit bei noch erhaltener Atmung zum Herztode führt, ein Symptomenkomplex, welcher mit den von Auer & Lewis an Kaninchen studierten anaphylaktischen Erscheinungen eine gewisse Aehnlichkeit aufweist; schärfer tritt nach den neueren Untersuchungen von Friedberger, insbesondere aber nach denen von Doerr & Moldovan und von H. Pfeiffer die Analogie der akut letal verlaufenden Wirkung bei Meerschweinchen mit der anaphylaktischen Shockwirkung

hervor; nachdem bereits UHLENHUTH & H. PFEIFFER auf den ursächlichen Zusammenhang des Giftwirkungsmechanismus heterologer Blutsera mit deren Hämolysinwirkung in zahlreichen Experimenten hingewiesen hatten, haben es die Arbeiten von DOERR & MOLDOVAN, sowie von H. PFEIFFER in der Tat sehr wahrscheinlich gemacht, daß die verschiedenen Giftwirkungen (die allgemein toxische und nekrotisierende Wirkung) auf einen einheitlichen Prozeß zurückzuführen sind, der mit dem anaphylaktischen Shock nicht nur äußerlich, sondern dem Wesen nach identisch ist. Nach DOERR & MOLDOVAN und H. PFEIFFER handelt es sich bei der Giftwirkung der Sera daher nicht um die Wirkung eines im Serum vorgebildeten Giftes, sondern um ein durch den Eintritt des hämolytisch wirkenden Normalserums in den Organismus des Versuchstieres erst von den Zellen gebildeten toxischen Reaktionsproduktes, des sogenannten Anaphylatoxins*). Ueber die chemische Natur dieser Art von Giften sind wir vorläufig mehr auf Vermutungen als auf Tatsachen angewiesen und es kann daher bisher darüber nichts Sicheres gesagt werden, zumal manche Beobachtungen dafür sprechen, daß die anaphylaktische Shockwirkung ein Symptomenbild darstellt, das von den mannigfaltigsten Giften ausgelöst werden kann. Hier möge nur erwähnt werden, daß in jüngster Zeit HEYDE bei experimentellen Verbrennungen und anderweitigen mit Organzerfall einhergehenden schweren Schädigungen im Harne als giftige Base das Methylguanidin nachweisen konnte, welches in seinen Wirkungen den anaphylaktischen Giftwirkungen nahe stehen soll: da von H. PFEIFFER die Pathogenese des primären Verbrühungstodes ebenfalls als eine durch „parenterale Schädigung lebender Eiweißkörper“ erzeugte Toxikose aufgefaßt wird, ebenso wie die Serumvergiftung und das durch photodynamische Lichtwirkungen erzeugte Krankheitsbild, so wäre es möglich, daß nicht das von den Autoren als giftiges Eiweißabbauprodukt verantwortlich gemachte „Pepton“, sondern die oben erwähnte Guanidinbase, vielleicht aber auch andere, andersartig gebaute basische Produkte, von denen das β-Imidazolyläthylamin nach BARGER & DALE und DALE & LAIDLAW eine intensive und das Oxyphenyläthylamin nach E. P. PICK eine nach bestimmten Richtungen wohl sehr begrenzte, der Anaphylaxie ähnliche Giftwirkung ausüben, oder noch völlig unbekannte Körper die Ursache dieser höchst merkwürdigen Erscheinungen abgeben. Bezüglich des feineren Mechanismus der Giftwirkung und der darauf aufgebauten Gegenwirkungen, welche die Giftwirkung der heterologen Sera aufzuheben oder zu verhindern vermögen, sei es durch Adsorption an empfindliche Erythrocyten, durch Ausschaltung der Komplement- oder Immunkörperwirkung oder durch Erzeugung eines antianaphylaktischen Zustandes oder endlich durch Atropinbehandlung muß auf die speziellen Kapitel dieses Handbuches verwiesen werden.

Ueber die wirksamen Stoffe der Blutsera selbst wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt, doch muß von vornherein bemerkt werden,

---

*) Es ist von Interesse, daß bereits O. WEISS lange vor der Kenntnis der anaphylaktischen Shockwirkung und ihrer allgemeinen Bedeutung bei der Serumwirkung schon die Möglichkeit im Auge hatte, daß das giftig wirkende Prinzip im Organismus erst aus den eingeführten Eiweißstoffen durch Abspaltung und Zersetzung innerhalb des ihm fremden Organismus entstünde; nur die rapid auftretende tödliche Wirkung schien ihm gegen die Wahrscheinlichkeit einer solchen Annahme zu sprechen.

daß sie außer der Erkenntnis, daß wohl Eiweißkörper des Serums die erste Ursache der komplexen Giftwirkung abgeben, in chemischer Hinsicht kein besonders bemerkenswertes Resultat ergaben. Von den Blutseren der höheren Tiere stehen ihrer Giftigkeit nach das der Katze nach Creite an der Spitze, dann kämen nach O. Weiss jenes des Rindes, des Kalbes, Meerschweinchens, der Ratten und des Karpfens, als weniger schädlich das des Hammels, Schweines, Pferdes, der Hühner, Schleien und das Hechtserum. Doch wechseln da zum Teile die Angaben der einzelnen Autoren; Uhlenhuth & Haendel geben an, daß die Sera ganz junger Ferkeln im Gegensatze zu dem Nekrose erzeugenden Serum alter Schweine in der Regel nicht imstande sind, bei subkutaner Applikation Nekrose zu machen, während das Ferkelserum ebenso hämolytisch wirkt wie das Schweineserum; ähnliche Differenzen in der nekrotisierenden und der hämolytischen Wirkung kommen nach diesen Autoren zuweilen auch bei Kaninchen- und Hühnerseren vor. Die bei intravenöser Injektion am Kaninchen tödlich wirkenden Dosen pro 1 kg Tier und den Vergleich der Serumgiftigkeit der verschiedenen Tierarten gibt die nachfolgende Tabelle wieder:

Tabelle XII.

Nach Rummo u. Bordoni*) (zit. nach Weiss)		Nach Weiss		Nach Uhlenhuth	
Rind	8 ccm	Kalb	7 ccm	Rinderserum	6 ccm
Mensch	10 „	Rind	8 „	Hammelserum	11 „
Hammel	12 „	Katzenserum	9 „	Schweineserum	12 „
Kalb	13 „	Hundeserum	11 „	—	
Huhn	20 „	Hammelserum	20 „	—	
Aal	0,02—0,05 ccm	Schweineserum	35 „	—	
		Pferdeserum	44 „	—	

Der wirksame Stoff im Serum wird durch Koagulation zerstört, wie dies Creite, sowie auch Weiss gefunden haben; nach Albu läßt er sich mit Ammonsulfat aussalzen. Während Weiss sowohl das Serumglobulin, ähnlich auch das aus Ochsenlinsen dargestellte Linsenglobulin, als auch das Serumalbumin giftig fand, wobei das Globulin giftiger war als das Albumin, glauben Friedenthal & Lewandowski, daß weder das Serumalbumin noch das Serumglobulin an der Wirkung beteiligt seien und lassen die Frage offen, worauf im chemischen Sinne die Wirkung des artfremden Serums beruht. Mairet & Bosc nahmen im Serum zweierlei wirksame Prinzipien an, welche den Tod bewirken, und zwar ein koagulierend wirkendes und ein giftiges; beide trennten sie voneinander, indem sie durch Erwärmen auf 52 bis 53° oder durch Einbringen in Kochsalz oder Natriumsulfat die koagulierend wirkende Substanz zerstörten oder das Serum mit schwachem Alkohol ausfällten; die giftige Substanz erwies sich alkoholunlöslich, eine Angabe, welche auch mit neueren Beobachtungen von H. Pfeiffer übereinstimmt, die koagulierende dagegen sollte in den Alkohol übergehen; beide Stoffe wurden auch von diesen Autoren für Eiweißstoffe gehalten. Von größerem biochemischen Interesse, als diese älteren Untersuchungen sind die von Uhlenhuth & Haendel

*) Diese Zahlen stellen die innerhalb von 5 Minuten nach der intravenösen Injektion tödlich wirkende Menge in Kubikzentimetern dar.

einerseits und von H. PFEIFFER andererseits angestellten, welche die Beziehungen zu dem Komplement und insbesondere die Thermolabilität der giftig wirkenden Körper genau beleuchteten. Nach UHLENHUTH & HAENDEL sind alle Maßnahmen, welche das in ihren Versuchen benützte Rinderserum seines Komplementes berauben, wie $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 56—60°, Behandeln des Serums mit Hefe oder anderen komplementbindenden Substanzen, auch imstande, die nekrotisierende Wirkung zu vernichten. Die Giftigkeit des Serums, welche ebenfalls einer labilen Substanz angehört, wird wohl durch $^1/_2$—1-stündiges Erwärmen auf 56—60° beeinträchtigt, jedoch nicht völlig zerstört, so daß UHLENHUTH & HAENDEL die nekrotisierende und toxische Substanz voneinander trennen zu müssen glauben, während H. PFEIFFER, sowie DOERR & MOLDOVAN beide Wirkungen auf Grund ihrer Experimente einer und derselben Substanz zuschreiben. H. PFEIFFER gibt an, daß durch Erhitzen eines Serums auf 56° C mit der Zerstörung seiner Hämolysine auch die Giftwirkung des heterologen Serums verschwindet zum Unterschiede von der sonst ähnlichen Giftwirkung der Verbrennungsseren, welche jedoch bei dieser und noch höheren Temperatur gar keine Schädigung erfährt; einen weiteren Unterschied bildet das Verhalten gegenüber dem Alkohol: die alkoholischen, im Vakuum zur Trockene gebrachten und in Kochsalzlösung aufgenommenen Extrakte artfremder und, vermöge ihrer Hämolysine, toxischer Sera sind ungiftig, jene von toxischen Verbrennungsseren unverändert giftig, also alkohollöslich, ein Verhalten, welches mit der Annahme gut in Uebereinstimmung stände, daß das hier wirkende Gift ein einfach zusammengesetzter basischer Körper, Methylguanidin wäre, wie dies nach den neueren Befunden von HEYDE wahrscheinlich geworden ist.

Besondere Aufmerksamkeit wurde unter den heterologen Serumwirkungen der Giftwirkung des Aalserums geschenkt, welche Mosso entdeckte und einem Toxalbumin, Ichthyotoxin, zuschrieb; neben der reinen toxischen wurde später von KOSSEL und CAMUS & GLEY die wohl vielfach mit der toxischen Wirkung zusammenhängende hämolytische gefunden. Bei intravenöser Injektion genügen bereits 0,02 ccm pro kg Tier, um den Tod bei Hunden herbeizuführen; 0,1 ccm tötet ein Kaninchen von ca. 1 kg Gewicht in wenigen Minuten. Nach CALMETTE töten bei subkutaner Injektion 3 ccm ein Meerschweinchen und 0,25 ccm eine Maus; per os dargereicht, ist das Gift wirkungslos. Nach FAUST ist die tödliche Aalserumwirkung auf eine primäre Erregung mit nachfolgender Lähmung des Respirationszentrums zurückzuführen, da künstliche Atmung, wenn nicht allzu große Dosen angewendet worden sind, welche eine direkte Herzlähmung erzeugen, das Leben der Tiere zu erhalten vermag. 0,02—0,03 ccm hemmen pro kg Hund bei intravenöser Injektion die Gerinnung. Nach A. Mosso vernichtet das Erhitzen des Serums, sowie Einwirkung anorganischer und organischer Säuren, aber auch Alkalien und nach U. Mosso auch die künstliche Verdauung mit Pepsin-Salzsäure die Giftigkeit des Serums; das Gift ist durch Alkohol fällbar und nicht dialysabel und läßt sich bei niederer Temperatur eintrocknen. Nach TCHISTOWITSCH ist die hämolytische Komponente von der toxischen zu trennen, indem bloß die erstere, entgegen den Angaben von CAMUS & GLEY, bei 55° zerstört wird. DOERR und RAUBITSCHEK haben die Beziehungen des

Aalserumtoxins zu der anaphylaktisierenden Substanz untersucht und konnten beide Antigene voneinander insofern trennen, als bei Zerstörung des Toxins durch Wärme oder Säure das ungiftige Serum sowohl zu sensibilisieren als auch den Tod der anaphylaktischen Tiere herbeizuführen vermag; auch die durch die beiden Antigene erzeugten Immunkörper, das Antitoxin und der anaphylaktische Reaktionskörper sollen im Serum unabhängig voneinander entstehen und ihre Wirksamkeit im Tierkörper unabhängig voneinander entfalten.

In jüngster Zeit hat Liefmann den Mechanismus der Hämolysinwirkung der Kaltblütersera studiert und hierbei festgestellt, daß ähnlich, wie das hämolytisch wirkende Froschserum auch das giftig wirkende Aalserum einen komplementartigen Körper besitzt, welcher, ebenso wie das Komplement der Warmblütersera, durch verschiedene Eingriffe (Dialyse, Einwirkung von verdünnter Salzsäure oder Kohlensäure) in zwei verschieden wirksame Bestandteile (Mittelstück und Endstück) zerlegt werden kann; dieser komplementartige Körper soll die hämolytische Wirkung des Aalblutes, wie auch jene des Ichthyotoxins bedingen, so daß die Annahme eines eigenen Toxins überflüssig wäre. Indessen, scheint es mir, müssen weitere Untersuchungen in diese lückenhaften Kenntnisse noch Klarheit bringen, bevor ein Urteil über die giftigen Substanzen des Aalserums endgiltig gefällt werden kann.

Im Anschlusse an die Wirkungen des Aalserums sei erwähnt, daß auch dem Froschblutserum gewisse giftige Eigenschaften zukommen, insbesondere die Fähigkeit hämolytisch zu wirken. So löst nach Friedberger & Seelig das Serum von Rana esculenta die meisten anderen Blutarten auf; dieses Hämolysin soll nach diesen Autoren nicht dem Typus der komplexen Hämolysine entsprechen — eine Trennung in Ambozeptor und Komplement gelang nicht — sondern als ein echtes Toxin anzusehen sein, welches beim Erhitzen auf 50° unwirksam wird und in ein Toxoid übergeht, das noch Antitoxin zu binden vermag. Bei Vorbehandlung von Kaninchen mit hämolytischem Froschserum lassen sich Antilysine erzeugen, welche das Toxin nach dem Gesetze der Multipla neutralisieren und deren Wirkung nicht auf Beeinflussung der Komplementwirkung zurückzuführen ist; dieses Antitoxin neutralisiert ausschließlich das Froschserumgift und hat keine Einwirkung auf das Ichthyotoxin. Nach Friedberger und Seelig ist das Toxin des Froschserums für Menschenblut verschieden von dem für Kaninchenblut; von Interesse ist auch die Angabe dieser Forscher, daß nach Leberexstirpation in etwa 6 Tagen das Hämolysin aus dem Serum verschwindet, was wohl an die Angaben Nolfs über das Verschwinden des Komplements nach Leberausschaltung erinnert.

Sehr bemerkenswert ist endlich das Vorhandensein der Schlangengifte im Blutserum; es zeigt dies, wie Faust hervorhebt, daß die Aufspeicherung der giftigen Substanz in den Speicheldrüsen der Schlangen nur eine selektive ist und daß die Sekretion des Giftes hier durchaus nicht als eine innere Sekretion der Drüse aufzufassen ist. Die Gegenwart des Schlangengiftes im Blute und im Serum ist für die chemische Charakterisierung desselben deshalb interessant, weil sich zeigt, daß die Eigenschaften eines und desselben Giftes je nach dem Milieu, in dem es sich befindet, wechseln und das Gift auch verschiedene physiologische Wirksamkeit aufweisen kann. Denn

nach CALMETTE, welcher das im Blute der Schlangen vorhandene Gift genauer studierte, scheint es auch qualitativ durchaus nicht gleichwertig mit dem sezernierten Schlangengift zu sein; die tödliche Dosis beträgt für Meerschweinchen bei dem Blute der darauf untersuchten Schlangen (Colubriden und Viperiden) ziemlich gleichmäßig ca. 0,5 ccm bei intraperitonealer und 2—3 ccm bei subkutaner Injektion; das sezernierte Gift tötet dagegen in Mengen von 0,05 bis 0,1 mg. Hätte auch dieser quantitative Unterschied und die damit möglicherweise zusammenhängende verlangsamte Einwirkung kaum ein großes Gewicht, so bleibt es immerhin merkwürdig, daß das giftige Prinzip des Schlangenblutes durch 10 Minuten dauerndes Erhitzen bei 68^0 zerstört wird, während das Drüsengift der gleichen Schlangen, z. B. der Cobra, ganz wohl Temperaturen bis 100^0 ohne jede Schädigung verträgt. Von großer Wichtigkeit für die Beurteilung der beiden im Blute und im Sekrete befindlichen Antigene erscheint jedoch der Umstand, daß Tiere, welche mit dem Blutgifte vorbehandelt worden sind, eine ansehnliche Menge des Drüsengiftes vertragen, jedoch jene, welche mit Drüsengift immunisiert sind, durch die einfach tödliche Dosis des Blutgiftes getötet werden können. Das Blutgift wird trotzdem von dem CALMETTEschen Antivenin in der Mischung neutralisiert. Ob diese Verschiedenheit der Giftwirkungen nur durch die Verschiedenheit der mit den nativen Giften in Verbindung stehenden Eiweißkörper bedingt ist, also gewissermaßen durch Giftmodifikationen verursacht ist, oder ob es sich teilweise auch um qualitativ durchaus differente Gifte handelt, ist bisher unentschieden.

Literatur.

Neuere zusammenhängende Darstellungen über einzelne einschlägige Kapitel finden sich in nachfolgenden Monographien:

ARRHENIUS, SVANTE, Immunochemie. Anwendungen der physikalischen Chemie auf die Lehre von den physiologischen Antikörpern. Akadem. Verlags-Gesellschaft, Leipzig **1907**.

BORDET, J., La fixation de l'alexine et sa signification pour l'immunité. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., II. Teil, Ref., Bd. 1, S. 1, **1909**.

FAUST, E. ST., Die tierischen Gifte. Braunschweig, Fr. Vieweg & Sohn, **1906**.

KRUSE W., Allgemeine Mikrobiologie. Die Lehre vom Stoff- und Kraftwechsel der Kleinwesen. Leipzig, F. C. W. Vogel, **1910**.

LANDSTEINER, C., Hämagglutination und Hämolyse. Handbuch d. Biochemie des Menschen u. d. Tiere; herausgeg. von C. OPPENHEIMER, Bd. 2, 1. Hälfte, S. 395. Jena, G. Fischer, **1909**.

PICK, E. P., Darstellung der Antigene mit chemischen und physikal. Methoden. Handbuch d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung von KRAUS-LEVADITI, Bd. 1, 331. Jena, G. Fischer, **1907**.

RÖSSLE, ROB., Fortschritte der Cytotoxinforschung. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der patholog. Anatomie, Bd. 13, 2, **1910**.

SACHS, H., Die Hämolysine und die cytotoxischen Sera. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der patholog. Anatomie, 11. Jahrg. Wiesbaden, J. F. Bergmann, **1907**.

— Hämolysine und Cytotoxine des Blutserums. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforsch. von KRAUS-LEVADITI, Bd. 2, Jena, G. Fischer, **1908**.

SACHS & ALTMANN, Komplementbindung. Handb. d. pathog. Mikroorg. von KOLLE & WASSERMANN, 2. Erg.-Bd., 3. Heft, S. 455, **1909**.

UHLENHUTH & WEIDANZ, Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens mit besonderer Berücksichtigung der forensischen Blut- und Fleischuntersuch., sowie der Gewinnung präzipit. Sera. Jena, G. Fischer, **1909**.

WEICHARDT, W., Jahresberichte über die Ergebnisse der Immunitätsforschung. Stuttgart, F. Enke, 1905—1911.

Abderhalden, E., & le Count, E. R., Die Beziehungen zwischen Cholesterin Lecithin und Cobragift, Tetanustoxin und Solanin. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 2, Heft 2, **1905**.

Abderhalden & Kämpf, Serologische Studien mit Hilfe der optischen Methode. 16. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 71, 421, **1911**.

Abderhalden & Kapfberger, G., Serologische Studien mit Hilfe der optischen Methode. 11. Mitteilung. Parenterale Zufuhr von Kohlenhydraten. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 69, S. 23, **1910**.

Abderhalden, E., & Pregl, F., Ueber einen im normalen menschlichen Harn vorkommenden schwer dialysierbaren Eiweißabkömmling. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 46, S. 19, **1905**.

Abel, J. J., & Ford, W. W., Further observations on the poisons of Amanita phalloides. Schmiedeberg-Festschrift, **1908**, S. 8; Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.

— — On the poisons of Amanita phalloides. Journ. of biological chemistry, Vol. 2, Nr. 4, **1907**.

Achalme, P., Recherches sur les propriétés pathogénes de la trypsine et le pouvoir antitryptique du sérum des cobayes neufs et immunisés. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 15, 737, **1901**.

Ackermann, D., & Kutscher, Fr., Ueber die Aporrhegmen. Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 69, 265, **1910**.

Albu, zitiert nach O. Weiss.

Almagia, M., Bull. d. real. acad. med. di Roma, Vol. 33, **1907** und Lo sperimentale, **1906**, zit. nach Landsteiner & Raubitschek.

Andrejew, Anaphylaxie mit Eiweiß tierischer Linsen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, 450, **1909**.

de Angelis, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44, 530, **1909**.

Arinkin, M., Zur Kenntnis der Toxine (Endotoxine) der Vibrionen. Biochem. Zeitschr., Bd. 6, 226, **1907**.

Aronson, H., Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie usw. Berl. klin. Wochenschr., **1893**, Nr. 25.

— Weitere Untersuchungen über Diphtherie und das Diphtherieantitoxin. Berl. klin. Wochenschr., **1894**, Nr. 15, 18 und 19.

— Zur Biologie des Tuberkelbacillus. Berl. klin. Wochenschr., **1898**, S. 484.

— Zur Biologie und Chemie des Diphtheriebacillus. Arch. f. Kinderheilk., **1900**, Nr. 30; Verhandl. d. Ver. f. innere Medizin, **1902**, Sitz. v. 2. Juni (nach Neuberg, Ergebn. Asher-Spiro, Bd. 3, 404, **1904**).

Arrhenius & Madsen, zit. nach Arrhenius, Immunochemie: Anwendungen der physikalischen Chemie auf die Lehre von den physiologischen Antikörpern. Leipzig, Akad. Verlagsgesellschaft m. b. H., **1907**, S. 17.

Arthus, M., Physiologie comparée des intoxications par les venins serpents. Arch. intern. de physiol., T. 11, 285, **1912**; ferner daselbst: De la spécificité des sérums antivenimeux, p. 265 et 317; ferner Presse méd. T. 20, p. 9, **1912**.

Ascoli, M., Zur Kenntnis der Präzipitinwirkung und der Eiweißkörper des Blutserums. Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 1409.

Ascoli, M., & Bonfanti, A., Ueber spezifische Beeinflussung der diastatischen Fermente im Blutserum bei Zufuhr verschiedener Kohlenhydrate. Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 1466.

— — Ueber Blutserumdiastasen und Antidiastasen. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 43, 156.

Assmann, Fr., Beiträge zur Kenntnis pflanzlicher Agglutinine. Pflügers Arch., Bd. 137, 489, **1911**.

Auclair, Jules, Untersuchungen über die Mikrobengifte; die Mikrobengifte mit vorherrschender lokaler Wirkung. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. (1), T. 15, 725.

Auclair & Paris, Constitution chimique du bacille de Koch. Compt. rend. acad. de sc., T. 1, 278, **1907**; ferner: daselbst **1908**, p. 146, 301 und Arch. méd. expér., **1908**. Siehe auch Nicolle, M., & Alilaire, E., Note sur la production en grand des corps bactériens et sur leur composition chimique. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 23, 547, **1909**.

Auer, J., Ueber den plötzlichen anaphyl. Tod beim Kaninchen. (Vorl. Mitteilung.) Centralbl. f. Physiol., Bd. 24, Nr. 21, S. 957, **1910**.

Baldwin, E. R., & Krause, Studies in Immunity to Tuberculosis. Studies from the Saranac Laboratory, **1910**.

Bang, Ivar, Cobragift und Hämolyse. II. Mitteilung. Biochem. Zeitschr., Bd. 18, 441, **1909**; ferner daselbst: Bd. 2, 521, **1908**; siehe auch Ergebnisse der Physiologie von Asher-Spiro, Bd. 8, 463, **1909**.

— Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden, Bergmann, **1911**.

Bang, I., & Forssman, J., Ist die Ehrlichsche Seitenkettentheorie mit den tatsächlichen Verhältnissen vereinbar? Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 35, S. 1769.

— — Daselbst, **1910**, Nr. 16.

— — Untersuchungen über die Hämolysinbildung. Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol., Bd. 8, 238, **1906**.

— — Untersuchungen über die Hämolysinbildung. Vorläufige Mitteilung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 40, 151.

Bang, I., & Overton, E., Studien über die Wirkungen des Cobragiftes. Biochem. Zeitschr., Bd. 31, 243, **1911**.

Barger, G., & Dale, H. H., Chemical structure and sympathomimetic action of amines. Journ. of physiol., Vol. 41, p. 19, 1910—1911.

Bashford, E. F., Ueber Blutimmunität. Arch. intern. d. pharm. et d. ther., T. 8, 101 und T. 9, 451.

Bassenge, R., Ueber eine bakteriologisch interessante Eigenschaft des Lecithins. Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 4, S. 139.

— Ueber die Gewinnung von Typhustoxin durch Lecithin und dessen immunisierende Wirkung. Ebenda, **1908**, Nr. 29, S. 1257.

Bassenge, R., & Mayer, M., Zur Toxingewinnung aus gefrorenen Typhusbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, 332.

— — Zur Schutzimpfung gegen Typhus. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 18, S. 697.

Battelli, F., L'anaphylaxie vis-à-vis des globules sanguins chez les animaux immunisés. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 58, 450; siehe ferner: daselbst, T. 56, 848.

Baudran, Compt. rend. de l'acad. de sc., T. 142, 657, **1906**.

Bauer, J., Ueber die Spezifizität der biologischen Eiweißdifferenzierung. Arb. a. d. Königl. Inst. f. experim. Therapie zu Frankfurt, **1907**, Heft 3.

Bechhold, H., & Ziegler, J., Niederschlagsmembranen in Gallerten und die Konstitution der Gelatinegallerte. Ann. der Physik, Bd. 20, 900.

— — Die Beeinflußbarkeit der Diffusion in Gallerten. Ebenda.

Behring, E., Ueber die spezifisch giftigen Eigenschaften der Tuberkulinsäure. Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 25, S. 537.

v. Behring, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, S. 1070 ff.

— Ueber ultramikroskopische Proteinuntersuchungen. v. Behrings Beiträge zur experim. Therapie, **1905**, Heft 10.

— Mitteilungen aus dem Institut für exper. Therapie von Prof. E. Behring in Marburg. Deutsche med. Wochenschr., **1898**, S. 293.

— Ueber Immunisierung und Heilung von Versuchstieren beim Tetanus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 45.

— Ueber Tetanusgiftmodifikation. Fortschr. d. Med., Bd. 17, 501, **1899**.

Behring & Kitashima, Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 6. Siehe auch: v. Behring, E., Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin, Hirschwald, **1912**. Die Virulenz der Tuberkelbacillen und ihre Giftigkeit, S. 341.

Beitzke & Neuberg, Zur Kenntnis der Antifermente. Virch. Arch., Bd. 183, S. 169, **1906**.

Beranek, Ed., Une nouvelle tuberculine. Rev. méd. de la Suisse Romaine, **1905**. Nr. 10; zit. nach Löwenstein im Handbuch d. Technik u. Methodik der Immunitätsf., Bd. 1, **1908**.

Bergell, P., & Meyer, Fr., Ueber eine neue Methode zur Herstellung von Bakteriensubstanzen, welche zu Immunisierungszwecken geeignet sind. Med. Klinik, **1906**, Nr. 16, S. 412.

Bergell, P., & Schütze, Alb., Zur Frage Antipankreatinbildung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 305.

Berger, H., & Pick, E. P., zit. bei Pribram, E., & Goldschmidt.

Bergmann, E., Das putride Gift und die putride Intoxikation. Dorpat, W. Gläser, **1868**.

Bergmann & Schmiedeberg, Ueber das schwefelsaure Sepsin. Centralbl. f. d. med. Wissensch., Bd. 6, 497, **1868**.

Bertarelli, E., Untersuchung über die Zubereitung von Koagulinen auf gastrischem Wege. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 48, 681, **1909**.
— Die Verwendung der biolog. Methode zur Auffindung und Diagnose der Hülsenfruchtmehle mit besonderer Berücksichtigung der Wicke. Centralbl. f. Bakt., 2. Abt., Bd. 11, H. 38, **1903**.
— Ueber die Antilipase. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, 231, **1906**.
Besançon & Gouget, Arch. f. exper. Med., **1901**, S. 861; zit. nach Kruse.
Besredka, De l'anaphylaxie (6. memoire). De l'anaphylaxie lactique. Ann. de l'inst. Pasteur, **1909**, p. 166; ferner Nouvelle étude sur le mécanisme de l'anaphylaxie. Ibid., p. 801.
Billinger, Winterschlaf und Infektion. Wien. klin. Rundschau, **1896**, Nr. 45.
Biltz, Zeitschr. f. physik. Chem., Bd. 48; ferner Med.-naturwiss. Arch., Bd. 1.
Biltz, W., Much, H., & Siebert, C., Experimentelle Beiträge zu einer Adsorptionstheorie der Toxinneutralisierung und verwandter Vorgänge. Beitr. zur experim. Therapie von v. Behring, **1905**, H. 10.
Biondi, Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 23, **1901**.
Böhm & Külz, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 19, 403, **1885**.
Böhm, R., Ueber das Gift der Larven von Diamphidia locusta (Pfeilgift der Kalahari). Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 38, 424, **1897**.
Bordet, J., Die Alexinfixierung und ihre Bedeutung für die Immunität. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therapie, II. Teil, Bd. 1, S. 1, **1909**. In dieser ausgezeichneten Zusammenfassung finden sich auch die Ansichten B.s über die wichtigsten Fragen der theoretischen Immunitätslehre. Siehe ferner die Gesamtausgabe der Arbeiten Bordets und seiner Schüler in: Bordet and his Collaborators, Studies in Immunity, collected and translated by Fr. P. Gay. Newyork, John Wiley and Sons; London, Chapman and Hall, **1909**.
— Les sérums hémolytiques, leur antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 14, 257, **1900**.
Bordet & Gengou, Recherches sur la coagulation du sang et les sérums anticoagulants. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 15, 129, **1901**.
— Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans les sérums etc. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 15, 289, **1901**.
Borissjak, A. N., Sieber, N. O., & Metalnikow, G. J., Zur Frage von der Immunisation gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, 65, **1911**.
Breton, M., & Petit, L., Vaccination contre la diphthérie par la voie gastrique et par la voie rectale. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 64, 813, **1908**.
Brezina, E., Ueber die Spezifizität des Kotes und die Untersuchungen verschiedener Kotarten auf biologischem Wege. Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 19, S. 560.
Brezina, E., & Ranzi, E., Präzipitogene des Kotes und der Ausscheidungen sowie der zelligen Auskleidung des Magendarmtraktes. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, 375, **1909**.
Brieger, L., Ueber die Darstellung einer spezifisch wirkenden Substanz aus Typhusbakterien. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 28, S. 477.
— Weitere Erfahrungen über Bakteriengifte. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 101, **1895**.
— Versuche zur Reinigung des Ricins und des Diphtherieantitoxins. Festschr. f. R. Koch, **1903**, S. 445.
— Ueber Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera. Verh. d. Deutschen Kolonialkongresses, **1905**, S. 182. Berlin **1906**.
— Beitrag zur Kenntnis der Zusammensetzung des Mytilotoxins nebst einer Uebersicht der bisher in ihren Haupteigenschaften bekannten Ptomaine und Toxine. Virch. Arch., Bd. 115, S. 483.
— Zur Kenntnis der Bildung von Ptomainen und Toxinen durch pathogene Bakterien. Sitzungsber. d. Königl. Preuß. Akad. zu Berlin, **1899**, S. 1; Chemisches Centralbl., Bd. 1, 523, **1889**.
— Ueber Ptomaine. Berlin, Aug. Hirschwald, **1885**. Ferner Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., Nr. 17, S. 515, 1137 u. 2741.
— Weitere Untersuchungen über Ptomaine, S. 83. Berlin, Aug. Hirschwald, **1885**.
— Untersuchungen über Ptomaine, III. Teil, S. 119. Berlin, Aug. Hirschwald, **1886**.
Brieger & Boer, Ueber Toxine und Antitoxine. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 259, **1896**.

BRIEGER & BOER, Ueber die Toxine der Diphtherie und des Tetanus. Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 49, S. 783.
BRIEGER, L., & COHN, G., Untersuchungen über das Tetanusgift. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 1, **1893**.
BRIEGER, L., & FRÄNKEL, C., Untersuchungen über Bakteriengifte. Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 11 u. 12.
BRIEGER, L., & MAYER, M., Weitere Versuche zur Darstellung spezifischer Substanz aus Bakterien. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, S. 304, I.
— — Zur Gewinnung spezifischer Substanzen aus Typhusbacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, S. 980.
BRIOT, Etudes sur la présure. Thèse Paris, **1900**; ferner Sur l'exist. d'une subst. empèch. l'act. de la prés. Compt. rend. de l'acad., T. 128, p. 1359, **1899**; ferner: Sur le labf. accompag. la pepsine, ou la parachym. Sur l'anticorps de la parachym. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 62, p. 1229, **1907**.
BROCKMAN, H., Ueber gruppenspezifische Strukturen des tierischen Blutes. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, 87, **1911**.
BRUCK, C., Experimentelle Beiträge über das Wesen der Arzneiexantheme. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 12 u. 42.
— Experim. Beitr. zur Aetiologie und Pathogenese der Urticaria. Arch. f. Derm. u. Syphil., Bd. 96, 241, **1909**.
BUCHNER, E., Untersuchungen über den Inhalt der Hefezellen und die biologische Seite des Gärungsproblems. Zymasegärung: Von E. Buchner, H. Buchner und M. Hahn. München und Berlin, R. Oldenburg, **1903**, p. 67.
BUCHNER, H., Die Bakterienproteine und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Centralbl. f. Chir., **1890**.
— Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 47.
— Pyogene Stoffe in der Bakterienzelle. Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 30.
— Ueber den Einfluß der Neutralsalze auf Serumalexine, Enzyme, Toxalbumine, Blutkörperchen und Milzbrandsporen. Arch. f. Hyg., Bd. 17, 138, **1893**.
— Gewinnung von plasmatischen Zellsäften niederer Pilze. Münch. med. Wochenschr., **1897**, S. 1343.
BULLOCK, W., The influence of salts on the action of Immune Hämolysins. Transactions of the Pathologic Society of London, Vol. 54, 258, **1903**.
BULLOCH & MACLEOD, Journ. of Hyg., Vol. 1, **1904**; zit. nach KRUSE: Mikrobiologie.
BURCKHARDT, L., Ueber ein chemisch charakterisierbares Hämolysin bakteriellen Ursprungs, Oxydimethylthiolerucasäure, das Hämolysin des Bacterium putidum (Lehm. et Neum.). Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 63, 107, **1910**.
BUXTON, B. H., & SCHAFFER, P., BUXTON, B. H., & TEAGUE, O., Die Agglutination und verwandte Reaktionen in physik. Hinsicht, I., II. u. III. Zeitschr. f. physik. Chemie, Bd. 57, S. 47 ff.
CALMETTE, Referiert von FERRY, Revue Mycologique, **1905**, p. 1; zit. nach RABE, S. 358.
— Sur la toxicité du sang de cobra. Compt. rend. de la soc. d. Biol., T. 46, p. 11, **1894**.
— Vergiftungen durch tierische Gifte. Handbuch d. Tropenkrankh., herausgeg. von C. MENSE, Bd. 1, 291.
— Etude expérimentale du venin de Naja tripudians ou Cobra capel et exposé d'une méthode de neutralisation de ce venin dans l'organisme. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 6, 160, **1892**.
— Ueber die Eigenschaften des Blutserums gegenüber dem Schlangengifte immunisierter Tiere und über die Behandlung der Schlangenvergiftung. Wien. med. Blätter, **1894**, Nr. 17, S. 213.
— Beitrag zur Kenntnis des Schlangengiftes. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 8, 275, **1894**.
— Contribution à l'étude des venins, des toxines et des sérums antitoxiques. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 9, 225, **1895**.
— Sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenimeux etc. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 11, 214, **1897**.
— Ueber den Mechanismus der Immunisation gegen Schlangengifte. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 12, 343.
CALMETTE, E., & DELEARDE, A., Sur les toxines non microbiennes et le mécanisme de l'immunité par les sérums antitoxiques. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 10, 675, **1896**.

Camus & Gley, Recherches sur l'action physiol. de sérum d'anguille. Arch. intern. de pharmacodyn., T. 5, 247, **1908**.

— — Nouvelles recherches sur l'immunité contre le sérum d'anguille. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 13, 779, **1899**.

Cantacuzène, T., Apparition de précipitines dans le sang consécutivement à l'inoculation de sérum normal par la voie stomacale. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 63, 345, **1907**.

Cao, Ann. d'igiene sper., Vol. 14, 83, **1904**; zit. nach Wells & Osborne.

Carega, A., Ueber aktive Substanzen des Bact. coli. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 34, 323.

Catastini, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 40, 83, **1907**.

Centanni, Ueber die Autocytopräzipitine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, 91, **1904** und Bd. 43, 508, **1907**.

Charrin & Levaditi, Défense de l'organ. contre le sécr. glandul. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 52, 83, **1900**.

Charrin, Actions des sucs digestifs sur les poisons microbiens. Arch. de physiol., T. 67, **1898**.

Chvostek, Zur Frage der Immunisierung per os. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 14.

Citron & Klinkert, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, S. 1614.

Clintock, Mc., Charles, T., & King, W. E., The oral administration of antitoxin. Journ. of infect. diseas., Vol. 6, 46.

Coca, A. F., Die Ursache des plötzlichen Todes bei intravenöser Injektion artfremder Blutkörperchen. Virch. Arch., Bd. 196, **1909**.

— Beitrag zur Antikörperentstehung. Biochem. Zeitschr., Bd. 14, 125, **1908**.

Courmont & Doyon, Du tétanos de la grenouille. Sem. méd., **1893**, p. 302; ferner Le Tétanos, Paris, Baillière, **1899**.

Creite, zit. nach O. Weiss.

Cushny, A. R., Ueber das Ricingift. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 41, 439, **1898**.

Dale, H. H., & Laidlaw, P. P., The physiolog. action of β-Iminazolylethylamin. Journ. of physiol., Vol. 41, 318, 1910—1911.

Danysz, J., Contribution à l'étude des propriétés et de la nature des mélanges des toxines avec leurs antitoxines. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 16, 329, **1902**.

Dautwitz, Fr., & Landsteiner, K., Ueber Beziehungen der Lipoide zur Serumhämolyse. Hofm. Beitr., Bd. 9, 431, **1907**.

Dauwe, Ferd., Ueber die Absorption der Fermente durch Kolloide. Hofmeisters Beiträge, Bd. 6, 426.

Dean, Experimentelle Immunität gegen Pankreas und seine Fermente. Transaction pathol. society, T. 52, 127; zit. nach Maly, **1902**.

Delezenne, C., Sur l'action kinasique des venins. Compt. rend. acad. des scienc., 11. August **1902**.

Demees, O., Hémolyse et Antihémoglobine. La cellule, T. 24, 423, **1907**.

Denys, J., De l'emploi de la tuberculine bouillon filtré du bacille de Koch dans la tuberculose pulmonaire. Bull. de l'acad. de méd. de Belge, Bruxelles, **1902**, Nr. 3.

— Le bouillon filtré du bacille de la tuberculose dans le traitement de la tuberculose humaine. Paris **1905**.

Deycke, D., & Much, H., Bakteriolyse von Tuberkelbacillen. Münch. med. Wochenschr., Nr. 39, S. 1985, **1909**; ferner Med. Klinik, **1908**, Nr. 40 und Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, 342; ferner Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 42.

Deycke, Theorie und Praxis der Leprabehandlung mit Nastin. Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. 49, Nr. 11, 475.

Deycke, Pascha, & Reschad Bey, Ein bakterielles Fett als immunisierende Substanz bei der Lepra, seine theoretische Bedeutung und seine praktische Verwendung. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 3, S. 89.

Dixson, zit. nach Cushny.

Dönitz, Deutsche Klinik, **1903**, S. 581.

Doepner, H., Ueber die Widerstandsfähigkeit der Antigene der roten Blutkörperchen gegen hohe Temperatur. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, 500, **1906**.

Doerr, R., Ueber ungiftige dissoziierbare Verbindung der Toxine. Wien. klin. Wochenschr., **1907**, S. 5 und Ueber die Reversibilität bakterieller Toxine. Biochem. Zeitschr., Bd. 7, 128, **1907**.

DOERR, Das Dysenterietoxin. Jena **1907**.
DOERR & MOLDOVAN, Analyse des Präzipitationsphänomen mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 5, 125, **1910**.
— — Die Wirkung toxischer Normal- und Immunsera als anaphylaktische Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 7, Heft 3, **1910**.
DOERR & RAUBITSCHEK, Toxin und anaphylaktisierende Substanz des Aalserums. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 33, S. 1525.
DOERR & RUSS, Studien über Anaphylaxie. II. Die Identität der anaphylaktisierenden und der toxischen Substanz artfremder Sera. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, 109.
— — III. Der anaphylaktische Immunkörper und seine Beziehungen zum Eiweißantigen. Ebenda, Bd. 3, 181 und weiters IV., ebenda, Bd. 3, 706.
DOLD, H., & UNGERMANN, E., Beiträge zum Mechanismus der Toxinwirkung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, 86, **1911**.
DOLD, H., Ueber die Giftigkeit von wässerigen Organextrakten und die entgiftende Wirkung frischen Serums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, 53, **1911**.
DUBOIS, A., Sur la dissoc. d. propr. agglut. et sensibilisatrice des sérums spécif. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 16, 690, **1902**.
DUNBAR, W. P., Zur Frage betreffend die Aetiologie und spezifische Therapie des Heufiebers. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, S. 537, 567, 596.
— Ueber das serobiologische Verhalten der Geschlechtszellen. I. und II. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, 740, **1910** und Bd. 7, 454, **1910**.
v. DUNGERN, Freih., Eine neue diagnostische Serumreaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, H. 1, S. 710.
— Globulizide Wirkungen des tierischen Organismus. Münch. med. Wochenschrift, **1899**, Nr. 13 und 14, S. 405.
— Beiträge zur Immunitätslehre. Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 20, S. 677 und 962.
v. DUNGERN & COCA, Ueber Hämolyse durch Schlangengift II. Biochem. Zeitschrift, Bd. 12, 407, **1908**.
— — Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 47, S. 2317.
— — Ueber Hämolyse durch Kombination von Oelsäure oder ölsaurem Natrium und Cobragift. Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 105.
— — Spezifische Hämolyse der durch Osmium fixierten Blutkörperchen. Berl. klin. Wochenschr., 44. Jahrg., **1907**, Nr. 46, S. 1471.
v. DUNGERN, E., & HIRSCHFELD, L., Ueber Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, 531, **1909**.
— — Ueber Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes II. Ebenda, Bd. 6, 284, **1910** und Münch. med. Wochenschr., 1910.
EHRLICH, P., Untersuchungen über Immunität. I. Ueber Ricin. II. Ueber Abrin. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 32 und 44.
— Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. Abdruck aus dem Klin. Jahrb., Bd. 6, Jena **1897**.
— Schlußbetrachtungen in Nothnagels spez. Path. und Therap., Bd. 8, 163.
— Chemotherapeutische Trypanosomenstudien. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 9—12.
EHRLICH & MORGENROTH, Zur Theorie der Lysinwirkung und: Ueber Hämolysine: II.—IV. Mitteilung. Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 1 und 2; ferner **1900**, Nr. 21 und 31; **1901**, Nr. 10, 21 und 22.
EHRLICH, P., & SACHS, H., Kritiker der Seitenkettentheorie im Lichte ihrer experimentellen und literarischen Forschung. Ein Kommentar zu den Arbeiten von BANG & FORSSMAN. Münch. med. Wochenschr., Nr. 49 und 50, **1909**.
— — Ebenda, **1910**, Nr. 24.
EISENMANN, A., Zur Kenntnis des chemischen Verhaltens der Toxine. Diss. Berlin, **1907**.
v. EISLER, M., Ist die Hämagglutination und Hämolyse durch Ricin und Hämolysin hervorgerufen eine Säurewirkung? Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, 353.
— Untersuchungen über Fermente mittels spezifischer und normaler Sera. Berichte d. Kaiserl. Akad. d. Wissenschaften, 3. Abt., Bd. 114, S. 119, **1905**.
v. EISLER, M., & LÖWENSTEIN, E., Ueber Formalinwirkung auf Tetanustoxin und andere Bakterientoxine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, 271, **1911**.
v. EISLER, M., & v. PORTHEIM, L., Ueber ein Hämagglutinin im Samen von Datura. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, 151, **1908**.

Elfstrand, M., Ueber giftige Eiweiße, welche Blutkörperchen verkleben. Habilitationsschr., Upsala **1897**; nach Hammarstens Ref.: Malys Jahresber., Bd. 27, 932 und Ueber blutkörperchenagglutinierende Eiweiße. Görbersdorfer Veröffentlichungen, Bd. 1, S. 1, **1898**.

Ellinger, Alex., Die Konstitution des Ornithins und des Lysins. Zugleich ein Beitrag zur Chemie der Eiweißfäulnis. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 29, 334, **1900**.

Faust, E. St., Beiträge zur Kenntnis des Salamandarins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 41, 229, **1898** und Beiträge zur Kenntnis der Salamanderalkaloide. Ebenda, Bd. 43, 84, **1899**.

— Ueber Bufonin und Bufotalin, die wirksamen Bestandteile des Krötenhautdrüsensekretes. Ebenda, Bd. 47, 278, **1902**.

— Ueber das Fäulnisgift Sepsin. Arch. f. Path. u. Pharm., Bd. 51, 269, **1904**.

— Ueber das Ophiotoxin aus dem Gifte der ostindischen Brillenschlange (Naja tripudians). Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 56, 236, **1907**.

— Ueber das Crotalotoxin aus dem Gifte der nordamerikanischen Klapperschlange (Crotalus adamanteus). Ausgeführt mit Unterstützg. d. Wissenschaftlichen Gesellschaft zu Straßburg i. E. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 64, 244, **1911**.

Faust & Tallquist, Ueber die Ursache der Bothriocephalusanämie. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 57, H. 5/6, Nov. **1907**.

Fermi, C., Ueber die antienzymische Wirkung des Blutserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 1, **1897**.

Ferrata, A., Die Wirksamkeit der komplexen Hämolysine in salzfreien Lösungen und ihre Ursache. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 44, 366, **1907**.

Fischer, E., & Abderhalden, Ueber die Verdauung einiger Eiweißkörper durch Pankreasfermente. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 39, 81.

— — Ueber die Verdauung des Kaseins durch Pepsinsalzsäure und Pankreasfermente. Ebenda, Bd. 40, 215.

Fleischmann, P., Ueber die präzipitinogene Eigenschaft trypsinverdauten Rinderserums. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 59, 514, **1906**.

Fleischmann & Michaelis, L., Ueber die angebliche präzipitinogene Eigenschaft des Harns. Fortschr. d. Med., Bd. 22, 1257, **1904**.

Flexner, S., & Noguchi, H., The constitution of snake venom and snake sera. Journ. of path. and bact., Vol. 8, 379.

— — Journ. of research., **1904**.

— — The influence of colloids upon the diffusion of hämolysins. Journ. of exper. med., Vol. 8, 547, **1906**.

Flexner & Sweet, Journ. of exper. med., Vol. 8, Nr. 4, **1906**.

Flury, F., Zur Chemie und Toxikologie der Askariden. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 67, 275, **1912**.

— Zur Toxikologie d. Askariden. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 10, S. 564.

Ford, W. W., The toxins and antitoxins of poisonous mushrooms. Journ. of infect. diseases, Vol. 3, Nr. 2, p. 191, **1906**; ferner: The toxicological constitution of Amanita phalloides. Journ. of experim. med., Vol. 8, Nr. 3, **1906**; ferner: On the presence of hemolytic substances in edible fungi. Journ. of infect. diseases, Vol. 4, Nr. 3, p. 434, **1907**; dann The pathology of Amanita phalloides intoxication. Ebenda, Vol. 5, Nr. 2, p. 116, **1908**. The distribution of poisons in mushrooms. Science, Vol. 30, Nr. 760; p. 97, **1909**; The distribution of poisons in the amanitas. Journ. of pharm. and exper. therap., Vol. 1, Nr. 2, **1909**; dann: Further observations on the immunisation of animals to the poisons in fungi. Ebenda, Vol. 2, Nr. 2, **1910** and Vol. 2, Nr. 4, **1911**.

— On the toxicology of the tutu plant. Journ. of pharm. and experim. therap., Vol. 2, Nr. 1, **1910**.

— Artificial immunity to glucosides. Science, Vol. 27, Nr. 695, p. 652, **1908**; und Antibodies to glucosides, with especical reference to Rhus toxicodendron. Journ. of infectious diseases, Vol. 4, Nr. 4, **1907**; ferner Note on Rhus toxicodendron. New York med. journ. for July 31, **1909**.

— Beitrag zur Lehre von den Hämagglutininen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., **1902**, H. 2.

— The effect of collodion on the amanita hemolysin. Journ. of pharm. and experim. therap., Vol. 1, Nr. 2, **1909**.

Ford, W. W., & Sherrick, J. L., On the properties of several species of the polyporaceae and of a new variety of clitocyte etc. Journ. of pharm. and experim. therap., Vol. 2, Nr. 6, **1911**.

FORD, W. W., & PROUTY, IRA H., Note on the amanitatoxin. Journ. of pharm. and experim. therap., Vol. 1, Nr. 3, **1909**.
FORD, W. W., & HALSEY, J. T., Contr. to the study of hemaggl. and hemolys. Journ. of med. res., Vol. 11, 403, **1904**.
FORNARIO, Sur la vaccination contre la peste par le tube digestif, voie gastrique et voie rectale. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 22, 353, **1908**.
FORNET, W., & HEUBNER, W., Versuche über die Entstehung des Sepsins. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 65, 428, **1911**, und Schmiedeberg-Festschrift. Ebenda, **1908**, S. 176.
FORSMAN, Beitrag zur Kenntnis der Bakterien des Botulismus. Autoreferat im Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 541, **1901**.
— Sind das Antigen und die ambozeptorfixierende Substanz der Blutkörperchen identisch oder verschieden? Biochem. Zeitschr., Bd. 9, 330, **1908**.
— Das Bindungsvermögen der Stromata. Biochem. Zeitschr., Bd. 15, S. 19, **1908**, und Bd. 23, S. 146, **1909**.
FORSSNER, G., Ueber die Möglichkeit, isolierte Eiweißkörper bzw. eiweißhaltige Flüssigkeiten, welche aus ein und demselben Organismus stammen, durch Präzipitinreaktion zu differenzieren. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 19, S. 892.
FRANCESCHELLI, DONATO, Beitrag zum Studium der Präzipitine. Arch. f. Hyg., Bd. 69, 207, **1909**.
FRANK, F., & SCHITTENHELM, A., Beitrag zur Kenntnis des Eiweißstoffwechsels. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 70, 98, **1910**.
— Ueber die Ernährung mit tief abgebauten Eiweißpräparaten. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 24.
FRENKEL, L., & BRONSTEIN, O., Experimenteller Beitrag zur Frage über die tuberkulösen Toxine und Antitoxine. Berl. klin. Wochenschr., **1901**, S. 861.
FREUND, E., Ein Beitrag zur Kenntnis der Blutgerinnung. Wiener med. Jahrb., **1886**, S. 46.
— Methodik des Toxinnachweises. Referat, erstattet am 3. internationalen Kongreß für angewandte Chemie in der Sektion II. C. Oesterr. Chemikerzeitung, **1899**, Nr. 3, p. 69.
FREUND, E., & GROSZ, S., Ueber die Beziehungen von Albumosen zur passiven Immunisierung. Centralbl. f. innere Med., Bd. 17, 497.
FREUND, E., GROSZ, S., & JELINEK, O., Ueber die Beziehungen zwischen Gerinnung und der Wirkung der Antitoxine. Centralbl. f. innere Med., Bd. 16, S. 913 u. 937.
FREUND, HERMANN, Das biologische Verhalten jodierter Eiweißkörper. Biochem. Zeitschr., Bd. 20, 503, **1909**.
FRIEDBERGER, Untersuchungen über die Bedeutung der Salze für die Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, Nr. 8, **1901**.
— Ueber die Wirkungsweise anorganischer Salze und organischer Kristalloide auf die Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 109.
— Verhalten der Komplemente in hypertonischen Salzlösungen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, H. 5.
— und seine Mitarbeiter, Ueber Anaphylaxie. Mitteilung I—XXVI. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1—11, 1909—1911.
FRIEDBERGER & DORNER, Ueber die Hämolysinbildung durch Injektion kleinster Mengen von Blutkörperchen und über den Einfluß des Aderlasses auf die Intensität der Bildung hämolytischer Amboceptoren beim Kaninchen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 38, 544, **1905**.
FRIEDBERGER, E., & ITO, T., Die Jodüberempfindlichkeit des Meerschweinchens. 27. Mitteil. Ueber Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, 241, **1912**.
FRIEDBERGER, E., & MORESCHI, C., Vergleichende Untersuchungen über die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera und Typhus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, 453, **1905**.
FRIEDBERGER, E., & SEELIG, A., Zur Hämolyse bei den Kaltblütern. 1. Ein echtes Hämotoxin im Serum des Frosches und der Einfluß der Leberexstirpation auf den Giftgehalt des Serums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, H. 5, S. 421, **1908**.
FRIEDEMANN, U., Anaphylaxie. WEICHARDTS Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung, Bd. 6, 31, **1910**. Ausführliche und kritische Beschreibung der einschlägigen Fragen samt erschöpfender Literaturübersicht.
— Ueber hämotoxische Stoffe der Organe. Arch. f. Hyg., Bd. 49, **1908**. Siehe auch: Deutsche med. Wochenschr., **1907**, S. 585.

Friedemann, U., & Isaak, S., Weitere Untersuchungen über parenteralen Eiweißstoffwechsel, Immunität und Ueberempfindlichkeit. Zeitschr. f. exper. Pathologie u. Therap., Bd. 4, **1907**.

— — Ueber Eiweißimmunität und Eiweißstoffwechsel. I. Mitteil. Ebenda, Bd. 1, 513, **1905**, und II. Mitteil. Ebenda, Bd. 3, 209, **1906**.

Friedenthal, H., Weitere Versuche über die Reaktion auf Blutverwandtschaft. Engelmanns Arch., **1904**, S. 387.

— Berl. klin.-therapeut. Wochenschr., **1904**, Nr. 12 (Harnpräzipitine).

Friedenthal & Lewandowsky, Arch. f. Anat. u. Phys., **1899**, S. 531.

Frouin, Alb., Sur la format. de sérums exclusivement aggl. ou hémol. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 62, 153, **1907**.

Fukuhara, Y., Ueber die bakteriziden und hämolytischen Eigenschaften der alkoholischen Bakterienextrakte. Arch. f. Hyg., Bd. 71, 387, **1910**.

Fürstenberg, Ueber spezifische Präzipitinbildung nach Menschenkotinjektion. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 2.

Galeotti, G., Wirkung der Nukleoproteide auf die Zellen und Gewebe. Lo sperimentale, **1900**, Heft 5 (nach Maly, Bd. 31, 910).

— Beitrag zur Kenntnis der bakteriellen Nukleoproteide. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 25, 48.

Gamaleia, Arch. méd. expérim., **1892**; ferner Elemente der allg. Bakteriol., **1900**; ferner Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 661, Ref.

Gamaleia & Strauss, Contribution à l'étude du poison tuberculeux. Arch. de méd. expér., T. 6, **1891**.

Ganghofner & Langer, Ueber die Verwertbarkeit des Phänomens der Komplementablenkung zum Nachweise von artfremdem Eiweiß im Blute. Dtsche. med. Wochenschr., **1906**, S. 1914.

Gasio Demetrius, Ueber die Unterscheidung verschiedener Pflanzeneiweißarten mit Hilfe spezifischer Sera. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 45, 358.

Gautier, Armand, Sur les alcaloides dérivés de la destruction bactérienne ou physiologique des tissus animaux. Ptomaines et leucomaïnes. Extrait du bulletin de l'acad. de méd., 12 et 19 janvier **1886**.

Gessard, C., Tyrosinase et Antityrosinase. Compt. rend. soc. Biol., T. 54, 551.

— Etudes sur la tyrosinase. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 15, 539, **1901**.

Ghéorghiewsky, Du mécanisme de l'immunité vis-à-vis du bacille pyocyanique. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 13, 298, **1899**.

de Giaxa, Ann. d'igien. sperim., **1900**, p. 191.

Glässner, K., & Rosculec, V., Ueber den Einfluß der chemischen Zusammensetzung des Nährbodens auf die Immunkörper. II. Teil. Beeinflussung der Bakterienhämolysine, Bakterienfermente und deren Antikörper. Zeitschrift f. exper. Path. u. Ther., Bd. 3, 314, **1906**.

Goldschmidt, R., & Pribram, E., Studien über die hämolysierende Eigenschaft der Blutsera. I. Wirkung der Narkotika und der Alkaloide auf das Komplement. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap., Bd. 6, 211.

Gottlieb, R., & Lefmann, G., Ueber die Giftstoffe des artfremden Blutes. Med. Klinik, **1907**, S. 414.

Gottstein, E., Ueber die giftige und immunisierende Wirkung pepsinverdauter Typhusbacillen. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 94, **1908**; siehe auch Matthes.

Grassberger, R., & Schattenfroh, A., Ueber das Rauschbrandgift und ein antitoxisches Serum, mit einem Anhange: Die Rauschbrandschutzimpfung. Eine exper. Studie, Wien und Leipzig, Fr. Deuticke, **1904**.

Griffiths, A. B., Compt. rend. de l'acad. de sciences, T. 113, 656.

v. Gröer, Fr., Ueber die Prodigiosusgelatinase. Biochem. Zeitschr., Bd. 38, 252, **1911**.

Grund, G., Ueber organspezifische Präzipitine und ihre Bedeutung. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 87, 148, **1906**.

Guerrini, G., Di un siero emolitico ed emotossico ottenute per inezioni di nucleoproteide. Riv. crit. di clin. med., **1903**, Nr. 36; zit. nach Sachs in Lubarsch-Ostertag, Bd. 11, 515, **1907**.

Guinochet, E., Beitrag zum Studium des Diphtheriebacillus. Compt. rend. soc. Biol., T. 44, 480 und Compt. rend. de l'acad. des sc., T. 114, 1296.

Guyot, Ueber die Agglutinabilität der mit Formalin fixierten roten Blutkörperchen u. der Blutkörperchenstromata. Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, H. 3, **1908**.

Hahn, M., Ueber die chemische Natur des wirksamen Stoffes im Kochschen Tuberkulin. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 30.

HAHN, M., Immunisierungs- und Heilversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr., **1897**, S. 1344.
— Ueber die chemischen und immunisierenden Eigenschaften der Plasmine (Zellinhaltsstoffe). Journ. of physiol., Vol. 28, Suppl. 45.
— Der Petrolätherextrakt normaler und immunisierter Tiere. Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 689.
HAHN, M., & GERET, Ueber das Hefenendotrypsin. Zeitschr. f. Biol., Bd. 40, S. 117.
HALPERN, J., Experimentelle Studien über Antikörperbildung gegen Gewebe des eigenen Organismus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, 609, **1911**.
HAMBURGER, FR., Arteigenheit und Assimilation. Wien, Fr. Deuticke, **1903**: daselbst auch einschlägige Literaturangaben. Siehe auch HAMBURGER & v. REUSS, Die Folgen parenteraler Injektion von verschiedenen genuinen Eiweißkörpern. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 31, S. 859 und HAMBURGER & SLUKA, Ueber die Verdauungsfähigkeit der Körperzellen. Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 50, S. 1323.
— Biologisches über die Eiweißkörper der Kuhmilch und über Säuglingsernährung. Wien. klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 49; ferner: Zur Frage der Immunisierung gegen Eiweiß. Ebenda, **1902**, Nr. 45.
HAMMERSCHLAG, A., Bakteriologisch-chemische Untersuchungen über Tuberkelbacillen. Centralbl. f. klin. Med., Bd. 12, 9—18, **1891** und Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch., Wien, 13. XII. **1888**; ferner: Bakteriologisch-chemische Untersuchungen der Tuberkelbacillen. Monatsh. f. Chem., **1889**, S. 9.
HARMSEN, Zur Toxikologie des Fliegenschwammes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 50, 361, **1904**.
HARTOCH, O., & SSIRENSKIJ, N., Zur Lehre über die toxische Wirkung der Produkte der tryptischen Serumeiweißverdauung im Zusammenhange mit der Lehre von der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 7, 253 und Bd. 8, 420, **1910**.
HAUSMANN, W., Zur Kenntnis des Abrins. Hofm. Beitr., Bd. 2, 134, **1902**.
— Die Entgiftung des Saponins durch Cholesterin. Hofm. Beitr., Bd. 6, 567.
HAUSMANN & KOLMER, Ueber die Einwirkung kolloidaler Gifte auf Paramäcien. Biochem. Zeitschr., Bd. 3, 503, **1907**.
— Die Gewöhnung an Gifte. Ergeb. der Physiol. von Asher-Spiro, Bd. 6, **1907**.
— Ueber den Einfluß der Temperatur auf die Inkubationszeit und Antitoxinbildung nach Versuchen an Winterschläfern. Pflügers Arch., Bd. 113, S. 317, **1906**.
HAYASHI, H., Weitere Forschungen über die chemische Natur des Tetanustoxins. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 47, S. 9—18.
HAZURA & GRÜSSNER, Ueber die Oxydation ungesättigter Fettsäuren mit Kaliumpermanganat. Sitzungsberichte der math.-naturw. Klasse der Kaiserl. Akad. d. Wissensch., Abt. IIb, Bd. 97, 884, **1888**.
HELLIN, H., Der giftige Eiweißkörper Abrin und seine Wirkung auf das Blut. Dissert. Dorpat, **1891**.
HERTLE & PFEIFFER, H., Ueber Anaphylaxie gegen artgleiches blutfremdes Eiweiß. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, 541, **1911**.
HESSBERG, P., Versuche über die komplementhemmende und komplementbindende Fähigkeit von Seifen. Biochem. Zeitschr., Bd. 20, 349, **1909**.
HEUBNER, W., Ueber das Pfeilgift der Kalahari. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 57, 358, **1907**.
— Ueber Vergiftung der Blutkapillaren. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 56, S. 376, **1907**.
HEYDE, M., Ueber den Verbrennungstod und seine Beziehungen zum anaphyl. Shok. Centralbl. f. Physiol., Bd. 25, 441, **1911**.
HILDEBRANDT, Zur Kenntnis der phys. Wirkungen der hydrolytischen Fermente. Virch. Arch., Bd. 121, S. 1, **1890**; Bd. 131, S. 12 u. 26, **1893**.
— Ueber Ferment-Immunität. Virch. Arch., Bd. 184, 325, **1906**.
— Pharmakologische und chemotherapeutische Studien in der Toluidinreihe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 65, S. 59, **1911**.
v. HOFMANN, H., Zur Kenntnis der Eiweißkörper in den Tuberkelbacillen. Wien. klin. Wochenschr., **1894**, Nr. 7, S. 12.
ISHIZAKA, TOMOTARO, Studien über das Habuschlangengift. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 4, 88, **1907**.
ITAMI, S., & PRATT, J., Ueber Veränderungen der Resistenz und der Stromata roter Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. Biochem. Zeitschr., Bd. 18, 302, **1909**.

Jacobj, C., Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicumgift. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 27, 119, **1890**.
Jacobsohn, Leo, Ueber Antikörperbildung nach Injektion von Zymase. Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 2171.
Jacoby, M., Ueber die chemische Natur des Ricins. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 46, S. 28—40.
— Ueber Ricinimmunität. Hofm. Beitr., Bd. 1, 51, **1901** und Bd. 2, 535, **1902**.
— Ueber Crotinimmunität. Hofm. Beitr., Bd. 4, H. 5/6, S. 212, **1903**.
— Ueber die Wirkung des Cobragiftes auf das Nervensystem. Salkowski-Festschrift, Berlin, Hirschwald.
— Ueber die Beziehung der Verdauungswirkung und der Labwirkung. Biochem. Zeitschr., Bd. 1, 53, **1906**.
— Zur Kenntnis der Fermente und Antifermente. Mitteil. I—V. Biochem. Zeitschr., Bd. 2, S. 144, 247; Bd. 4, S. 21, 471.
Jacqué, L., & Zunz, E., Untersuchungen über die Adsorption der Toxine, der Lysine und ihrer Antikörper. Arch. intern. de physiologie, T. 8, 227.
Joannovics, G., Ueber das Hepatotoxin. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 7, S. 228.
— Die Cytotoxine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Ref., Bd. 1, 197, **1909**.
Joannovics, G., & Pick, E. P., Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther., Bd. 7, 185, **1909**.
Jochmann, Ueber die Beziehung des proteolyt. Leukocytenfermentes zur allgem. Immunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 61, S. 71, **1908**.
Jochmann & Kantorowicz, Ueber Antitrypsine und Antipepsine im menschlichen Blutserum. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 14, und Zeitschr. f. klin Med., Bd. 66, H. 1/2.
Joos, Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination, I. u. II. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 203; und Bd. 36, 422.
— Ueber die Bedeutung anorganischer Salze für die Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, Nr. 23, **1901**.
Kammann, Zur Kenntnis des Roggenpollens und des darin enthaltenen Heufiebergiftes. Hofm. Beitr. zur chem. Phys. u. Pathol., Bd. 5, 346.
Karasawa, M., Ueber Anaphylaxie, erzeugt mit pflanzlichem Antigen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 509, **1910**.
Kentzler, Weitere Untersuchungen über die Arteigenheitsverluste der körperfremden Eiweißstoffe. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 44, 1159, **1907**.
Keysser, Fr., & Wassermann, M., Ueber „Toxopeptide". Fol. Serologica, Bd. 7, H. 3 u. 6, S. 593; ferner Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., **1911**, H. 3.
Kitashima, siehe Behring.
Klebs, E., Die kausale Behandlung der Tuberkulose. Hamburg **1894**.
— Ueber die Wirkung des Kochschen Mittels auf Tuberkulose der Tiere nebst Vorschlägen zur Herstellung eines unschädlichen Tuberkulins. Wiener med. Wochenschr., **1891**, Nr. 15.
— Ueber heilende und immunisierende Substanzen aus Tuberkelbacillenkulturen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 20, p. 488.
Klein, A., Zur Kenntnis der Agglutinine und gewisser Präzipitine des Blutes. Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 5 u. 6.
— Ueber Erythropräzipitine und andere Immunprodukte einzelner Bestandteile des Blutes. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39, 438.
— Ueber die Spezifizität der Erythropräzipitine. Wien. klin. Wochenschr., Bd. 18, Nr. 41.
Kleinschmidt, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, S. 57.
v. Knaffl-Lenz, E., Ueber sogenannte künstliche Komplemente. Biochem. Zeitschr., Bd. 20, 1, **1909**.
Knorr, A., Das Tetanusgift und seine Beziehungen zum tierischen Organismus. Münch. med. Wochenschr., **1898**, Nr. 11 u. 12.
Kobert, R., Ueber Abrin. Sitz.-Ber. d. Dorpater Naturf. Gesellsch., **1889**, S. 114; zit. nach Lau.
— St. Petersburger m. Wochenschr., Bd. 16, Nr. 51, **1891**.
— Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Sitz.-Ber. d. Naturf. Ges. zu Rostock (Anhang z. Arch. d. Vereins der Freunde d. Naturges. zu Mecklenburg), 25. Mai **1900**, Nr. 3; siehe auch daselbst **1899**, Nr. 5.
— Gibt es für den Menschen gefährliche Spinnen? Die med. Woche, **1902**, S. 154.
— Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart, F. Enke, **1904**.
— Beiträge zur Kenntnis der Giftspinnen. Stuttgart, F. Enke, **1901**.

KOCH, R., Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 48, **1890**.
— Weitere Mitteilungen über das Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3 u. Nr. 43.
— Ueber neue Tuberkulinpräparate. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 14, S. 209.
KÖNINCK, A., Versuche und Beobachtungen an Fledermäusen. Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abt.), Jahrg. **1899**, S. 389.
v. KÖRÖSY, Weitere Beiträge über parenterale Eiweißzufuhr. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 69, 313, **1910**.
KORSCHUN, Ueber Lab und Antilab. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 36, 141, **1902**.
— Sind im Labmolekül mehrere funktionierende Gruppen anzunehmen? Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 37, 366, **1903**.
KOSSEL, H., Zur Kenntnis des Diphtheriegiftes. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 19, 977.
— Ueber bakterizide Bestandteile tierischer Zellen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, S. 36.
— Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Berl. klin. Wochenschr., **1898**, S. 7.
KOSSEL, A. & H., Ueber die Einwirkung der Nukleinsäure auf Bakterien. Verh. d. Berl. phys. Ges., **1893/94**, Nr. 4, 5 u. 6. Du Bois-Reymonds Arch. f. Phys., **1894**, S. 200.
KOSSEL, A., & KENNAWAY, E. L., Ueber Nitroclupein. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 72, 486, **1911**.
KOWARSKI, ALB., Ueber den Nachweis vom pflanzlichen Eiweiß auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 27, S. 442.
KRAFT, W., Ueber Hordeïn und Bynin. Beiträge zur Kenntnis der alkohollöslichen Eiweißstoffe der Gerste und des Malzes. Diss. Würzburg, **1909**; zit. nach MALY, **1909**.
KRAUS, R., Zur Theorie der Agglutination. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 23, 369, **1902**.
— Ueber Gifte des Choleravibrio und verwandter Vibrionen. Wien. klin. Wochenschrift, Jahrg. 19, **1906**, S. 655; ferner Toxine des Choleravibrio und anderer Vibrionen. Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsforsch., Bd. 1, 176, Jena, G. Fischer, **1907**; ferner: Ueber Toxine und Antitoxine des Choleravibrio. Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 42, S. 1280.
KRAUS, R., & JOACHIM, J., Ueber die Beziehungen der präzipitinogenen Substanz zur agglutinogenen der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, 662 und Bd. 37, 73.
KRAWKOW, Beiträge zur Chemie der Amyloidentartung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 40, S. 195, **1898**.
KRESLING, Ueber die Fettsubstanz der Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., **1901**, S. 897 und Arch. sc. Biol., St. Petersburg, **1903**, S. 359.
KRUSE, Neue Untersuchungen über die Ruhr. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 8 und 9.
— Vortrag auf der Naturforscherversammlung Köln, September **1908**.
— Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig, Vogel, **1910**, S. 914 ff.
— Dysenterietoxin. Zit. nach KRUSES Mikrobiologie, S. 948.
KRUSIUS, F. F., Zur biologischen Sonderstellung der Linse. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 5, 699, **1910**.
— Ueberempfindlichkeitsversuche vom Auge aus. Beiträge zur biolog. Stellung des Linseneiweißes und der ektodermalen Horngebilde. Arch. f. Augenheilk., Bd. 67, Heft 1 und Ergänzungsheft, **1910**.
KÜHNE, W., Weitere Untersuchungen über die Proteine des Tuberkulins. V. Abhandlung aus der Reihe: Erfahrungen über Albumosen und Peptone. Zeitschrift f. Biol., Bd. 30, 221 (N. F., Bd. 12).
— Verdauung der Eiweißstoffe durch den Pankreassaft. Virchows Arch., Bd. 39, 130, **1867**.
KYES, P., Ueber die Wirkungsweise des Cobragiftes. Berl. klin. Wochenschr., **1902**, S. 886 und 918.
— Ueber die Isolierung von Schlangengiftlecithiden. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, S. 956, 982.
— Cobragift und Antitoxin. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 19.
— Ueber die Lecithide des Schlangengiftes. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 99, **1907** und Bd. 8, 42, **1908**.
— Lecithin und Schlangengifte. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 41, 273, **1904**.
KYES, P., & SACHS, H., Zur Kenntnis der Cobragift aktivierenden Substanzen. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 2—4.

Lamb, G., Ueber das Präzipitin des Cobragiftes, ein Mittel zur Differenzierung der Proteide von verschiedenen Schlangengiften. Lancet, Vol. 2, 431, **1902**.
— Specificity of antivenomous sera. Scient. mem. med. and sanit. departm. of the govern. of India, **1903**, Nr. 5; **1904**, Nr. 10; **1905**, Nr. 16.
— On the action of the venoms of the Cobra and of the Daboia Russellii on the red blood corpusc. and on the blood plasma. Ebenda, **1903**, Nr. 4.
Landmann, G., Ueber eine neue Methode der Tuberkulose-Toxinbehandlung. Hyg. Rundschau, Bd. 10, Nr. 8, S. 361, **1900**.
Landsteiner, K., Beziehungen der Keimstoffe zu den Immunkörpern. Ferner: Zu der Erwiderung von Friedemann und Friedenthal. Centralbl. f. Physiologie, Bd. 20, Nr. 20 und Nr. 24.
— Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 27, 357, **1900**.
— Ueber die Unterscheidung von Fermenten mit Hilfe von Serumreaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 344.
— Ueber Beziehungen zwischen dem Blutserum und den Körperzellen. Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 1812.
— Zur Kenntnis d. spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 546, **1899**.
— Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien. klin. Wochenschr., **1901**, S. 1132.
— Wirken Lipoide als Antigene? Weichardts Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung, **1910**, S. 209.
— Die Theorien der Antikörperbildung. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 47; ferner: Zeitschr. f. Kolloidchemie, Bd. 3, Heft 5, **1908**.
Landsteiner & Botteri, Ueber Verbindungen von Tetanustoxin mit Lipoiden. IV. Mitteilung: Ueber Adsorptionsverbindungen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 562, **1906**.
Landsteiner & v. Eisler, Wien. klin. Wochenschr., **1905** und Centralbl. f. Bakt., **1905**.
— — Ueber Präzipitinreaktion des menschlichen Harns. Wien. klin. Rundschau, **1903**, Nr. 1.
Landsteiner & Leiner, Ueber Isolysine und Isoagglutination im menschlichen Blut. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 548, **1905**.
Landsteiner & Pauli, Verhandlungen des 25. Kongresses für innere Medizin. **1908**, S. 571.
— — Elektrische Wanderung der Immunstoffe. Wien. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 18.
Landsteiner, K., & Prašek, E., Ueber die Beziehung der Antikörper zu der präzipitablen Substanz des Serums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Bd. 10, 68, **1912**.
— — Ueber die bindenden und immunisierenden Substanzen der Blutkörperchen. Ebenda, Bd. 13, 403, **1912**.
Landsteiner & Raubitschek, H., Ueber die Adsorption von Immunstoffen. Biochem. Zeitschr., Bd. 15, 33, **1908**.
— — Beobachtungen über Hämolyse und Hämagglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 660, **1907**.
Landsteiner & Reich, M., Ueber den Immunisierungsprozeß. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 58, 213, **1907**.
— — Ueber Verbindungen der Immunkörper. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, 83, **1905**.
Landsteiner & Richter, M., Ueber die Verwertbarkeit individueller Blutdiff. f. d. forens. Praxis. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1903**, Heft 3.
Landsteiner & Uhlirz, R., Ueber die Adsorption von Eiweißkörpern. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, 265, **1905**.
Langer, J., Ueber das Gift unserer Honigbiene. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 38, 381.
Laroche, Guy, & Grigaut, A., Etude biologique et chimique de l'adsorption des toxines diphthérique et tetanique par la substance nerveuse et des phénomènes corrélatifs. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 25, 892, **1911**.
Larson, noch nicht publiziert.
Lau, Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Dissert. Rostock, **1901**.
Leclainche & Vallée, Centralbl. f. Bakt., **1901** und Notes sur les anticorps albumineux. La sém. méd., **1904**, Nr. 4; ferner: Compt. rend. de la soc. de Biol., **1901**, Jan.

Lefmann, G., Zur Kenntnis der Giftsubstanzen des artfremden Blutes. Hofmeisters Beiträge, Bd. 11, 255, **1908**.
Levaditi, C., Sur les hémolysines thermostabiles du sérum sanguin. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 58, 579, **1905**.
Levaditi, C., & Mutermilch, S., Vaccination des animaux par des extraits alcooliques de cultures cholériques. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 65, 26, **1908**; ferner daselbst, T. 64, 406, 844, 1111 u. 1151, **1908**.
Leuchs, Beiträge zur Kenntnis des Toxins und Antitoxins d. Bac. botulinus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, **1910**.
Levene, P. A., On the prod. of hemol. serum by inj. animals with differ. constit. of erythrocytes. Journ. of med. res., Vol. 12, 191, **1904**.
Levy, E., zit. nach Faust, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 51, **1904**.
v. Liebermann, L., Ueber Hämagglutination und Hämolyse. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 25, **1907**; ferner Arch. f. Hyg., Bd. 62, H. 4, **1907**, und Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 372, **1908**.
— Ueber Hämagglutination durch Ricin. Arch. f. Hyg., Bd. 62, 279, **1907**.
— Ueber hämolytische Komplemente und über den Mechanismus der Wirkung hämolytischer Sera. Ebenda, S. 328.
Liefmann, H., Ueber die Hämolysine der Kaltblüterseren. Berl. klin. Wochenschrift, **1911**, Nr. 37, S. 1682.
Liepmann, W., Ueber ein für menschl. Placenta spez. Serum. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 51; **1903**, Nr. 5 u. 22.
Lilienfeld, Zur Chemie der Leukocyten. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, S. 473.
v. Lingelsheim, Ausfällung bakterizider und globulizider Blutfermente durch Pflanzenschleim. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, 308, **1903**.
— Ueber die Wertbestimmung der Tbc.-Giftpräparate. Deutsche med. Wochenschrift, **1898**, S. 583.
Lockemann, S., Zur Chemie des Tuberkulins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 73, 389, **1911**.
Löbisch, W., Ueber Nukleinsäure-Eiweißverbindungen, unter besonderer Berücksichtigung der Nukleinsäure der Milchdrüse und ihrer angeblichen Beziehung zur Kaseinbildung. Hofmeisters Beiträge, Bd. 8, 191, **1906**.
Löffler, F., Ueber Immunisierung per os. Gedenkschr. für v. Leuthold, Bd. 1. Berlin **1906**.
Löwe, S., Ueber die Bindung des Tetanustoxins. Biochem. Zeitschr., Bd. 33, 225, und Bd. 34, 495, **1911**.
Löwenstein, E., Ueber die Bedeutung der cellulären Immunität. Prager med. Wochenschr., **1901**, Nr. 26, S. 374.
— Ueber aktive Schutzimpfung bei Tetanus durch Toxoide. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 62, 491, **1909**.
Löwenstein, E., & Pick, E. P., Studien über Antigenbildung in eiweißfreien Nährmedien. Biochem. Zeitschr., Bd. 31, 142, **1911**.
Lommel, F., Ueber den Eiweißabbau bei parenteraler Eiweißzufuhr. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 58, 50, **1908**.
Lusini, Siero precipitante per l'oppio. Atti R. accad. dei Fisiocritici, Ser. IV, Vol. 18; zit. nach Biochem. Centralbl., Bd. 5, 444, **1906**.
Lust, Fr. Alex., Ueber einen Antikörper gegen Krotin im normalen Organismus. Hofmeisters Beiträge, Bd. 6, 132, **1904**.
Lustig, A., Ueber die Wirkung des aus den Pestbacillen extrahierten Nukleins. Lo sperimentale, **1898**, Nr. 5.
Lustig, A., & Galeotti, G., Versuche über Pestschutzimpfungen bei Tieren. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, S. 227 u. 289.
Madsen, Th., & Walbum, L., De la ricine et de l'antiricine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, 242, **1904**.
Madsen, Th., & Noguchi, H., Toxine und Antitoxine. Saponin und Cholesterin. Bull. de l'Acad. des Sc. et des Lettres de Danemark, **1904**, p. 457.
— — Toxine und Antitoxine, Gifte und Gegengifte (Crotalus adam., Naja tripudians, Ancistrodon piscivorus). Ebenda, **1906**, p. 233.
Magnus, Werner, Weitere Ergebnisse der Serumdiagnostik für die theoretische und angewandte Botanik. Ber. d. Deutsch. bot. Gesellsch., Bd. 26a, 532. **1908**; ferner Landwirtsch. Jahrb., Bd. 38 (Erg.-Bd. 5), S. 206, **1909**.
Magnus & Friedenthal, Ber. d. Deutsch. bot. Ges., Bd. 24, 601, **1906**; ferner Bd. 25, 242 u. 337, **1907**.
— — Verhalten sich die somatischen und Geschlechtszellen der Pflanzen serobiologisch wie artfremde Zellen? Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 505, **1910**.

Manwaring, W. H., Ueber die Lecithinase des Cobragiftes. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 513, **1910**.
Maragliano, E., Das antituberkulöse Heilserum und dessen Antitoxin. Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 35.
— Der wässerige Auszug der Tuberkelbacillen und seine Derivate. Berl. klin. Wchenschr., **1899**, S. 385.
Marie & Tiefeneau, Etude de quelques modes de neutralisation des toxines bactériennes. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 22, 289 et 644, **1908**.
Mariet & Bosc, zitiert nach Weiss, O.
Martin, C. J., Intercolon. med. Journ. of Australasia, August **1897**; Proc. roy. soc. N. S. W., August **1896**; nach Malys Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 29, 972.
Martin, C. J., & Cherry, Th., The nature of the antagonism between toxins and antitoxins. Proc. roy. soc., Vol. 63, 420, **1898**.
Maschke, O., Kristallisierte Proteinverbindung, a) Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 74, 436, **1858**; b) Botan. Zeitung, **1859**, S. 441.
Matthes, M., Ueber die Wirkung einiger subkutan einverleibten Albumosen auf den tierischen, insonderheit auf den tuberkulös infizierten Organismus. Deutsches Arch. f. klin. Med., **1894**; ferner Ueber das Zustandekommen der fieberhaften Allgemeinreaktion nach Injektion von Tuberkulin beim tuberkulösen Organismus. Centralbl. f. innere Med., Bd. 16, **1895**; siehe auch Matthes & Krehl, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 54.
— Weitere Untersuchungen über die Wirkung von Verdauungsprodukten aus Typhusbacillen, II. Mitteil. und
— Ueber ein nicht bakteriolytisch wirkendes Schutzserum gegen Typhusbacillen. III. Mitteil. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 95, H. 3 u. 4, **1909**.
Mayer, André & Terroine, E. F., Recherches sur les complexes colloidaux d'albuminoides et des lipoides. I. Les lécithalbumines sont des complexes colloidaux. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 1, 398, **1907**.
Mayer, M., Experimentelle Beiträge zur Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap., Bd. 1, 539, **1905**.
Mayerhofer & Pribram, Zur Frage der Durchlässigkeit der Darmwand für Eiweißkörper, Toxine und Fermente. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther., Bd. 7, H. 1, S. 247, **1909**.
Mesernitzky, P., Ueber die Zersetzung der Gelatine durch Micrococcus prodigiosus. Biochem. Zeitschr., Bd. 29, 104, **1910**.
Metalnikoff, Ueber die Ursachen der Immunität der Bienenmotte (Galeria melonella) gegen Tuberkulose. Biochem. Zeitschr., Bd. 1, 309, **1906**.
Metschnikoff, E., Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, G. Fischer, **1902**.
— Etudes sur la resorption des cellules. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 13, 737, **1899**.
— Sur la spermotoxine et l'antispermotoxine. Ebenda, T. 14, 1, **1900**.
— Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. Deuxième mémoire. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 12, 81, **1898**; daselbst: Troisième mémoire. Toxine tétanique et leukocytes, p. 263.
Meyer & Aschoff, Ueber die Rezeptoren der Milcheiweißkörper. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 29, **1901**.
Meyer, H., Halsey & Ransom, Tetanusstudien. Festschrift für Jaffé, **1901**, S. 297.
Meyer H., & Ransom, Untersuchungen über den Tetanus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 49, 369, **1903**.
Meyer, Kurt, Ueber Anti-Bakterienproteasen. Biochem. Zeitschr., Bd. 32, 280, **1911**; ferner: Zur Kenntnis der Bakterienproteasen. Ebenda, Bd. 32, 274, **1911**.
Michaelis, L., & Rona, P., Untersuchungen über den parenteralen Eiweißstoffwechsel. Pflügers Arch., Bd. 121, 163; Bd. 123, 406 und Bd. 124, 578. Siehe ferner: Cramer, W., Ueber die Assimilation von parenteral zugeführtem Eiweiß. Journ. of Physiol., Vol. 37, 146.
— Ueber die Löslichkeitsverhältnisse von Albumosen und Fermenten mit Hinblick auf ihre Beziehungen zu Lecithin und Mastix. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, Heft 1, S. 11.
Michaelis, L., Weitere Untersuchungen über Eiweißpräzipitin. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 56, 409, **1905**.
— Untersuchungen über Eiweißpräzipitine. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 41.
Michaelis, L., & Fleischmann, Ueber die angeblich präzipitogene Eigenschaft des Harnes. Fortschritte der Medizin, Bd. 22, 1257.

MICHAELIS, L., & RONA, P., Eine Methode zur Entfernung von Kolloiden aus ihren Lösungen; insbesondere zur Enteiweißung von Blutserum. Biochem. Zeitschr., Bd. 2, 219, **1906**.
MICHAELIS, L., & OPPENHEIMER, C., Ueber Immunität gegen Eiweißkörper. Arch. f. (Anat. u.) Physiol., **1902**, Suppl.
MICHAELIS, L., & STEINDORFF, K., Ueber die Wirkung des Ricins auf Serum und Organzellen in vitro. Biochem. Zeitschr., Bd. 2, 43, **1907**.
MIESSNER & REWALD, Die Konglutination der roten Blutkörperchen durch Ricinussamen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, 323, **1909**.
MINZ, A., Ueber Toxolecithide. Biochem. Zeitschr., Bd. 9, 357, **1908**.
MOLDOVAN, Ueber die Wirkung intravaskulärer Injektionen frischen, defibrinierten Blutes u. ihre Beziehg. z. Frage der Transfusion. Deutsche med. Wochenschrift, **1910**, Nr. 52, S. 2422.
MOLL, LEOP., Ueber die Antiurease. Hofmeisters Beiträge, Bd. 2, 344.
MORAWITZ & PRATT, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 35.
MORGENROTH, J., Ueber eine eigentümliche Wirkung der Pyocyanase auf das Diphtherietoxin. Charité-Annalen, 35. Jahrg., **1911**, S. 392.
— Ueber den Antikörper des Labenzyms. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 349.
— Zur Kenntnis der Labenzyme und ihrer Antikörper. 2. Mitteilung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 721, **1900**; siehe auch KORSCHUN.
— Ueber Wiedergewinnung von Toxin aus seiner Antitoxinverbindung. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 42, Nr. 50, **1905**; daselbst auch **1909**, S. 758.
— Weitere Beiträge zur Kenntnis der Schlangengifte und ihrer Antitoxine. Festschrift zur Eröffnung des Pathol. Instituts Berlin, herausgeg. von J. ORTH, Berlin, **1906**.
MORGENROTH, J., & ASCHER, Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 59, 510, **1911**.
MORGENROTH & CAPRI, Ueber ein Toxolecithid des Bienengiftes. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 44, S. 1424.
— — Ueber Toxolecithide. 1. Mitteilung. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 248, **1907**.
MORGENROTH & PANE, Ueber Beobachtungen reversibler Veränderungen an Toxinen. Biochem. Zeitschr., Bd. 1, 354, **1906**.
MORGENROTH, J., & ROSENTHAL, O., Zur Kenntnis der Toxinmodifikationen. Biochem. Zeitschr., Bd. 2, 383, **1907**.
MORGENROTH & SCHÄFER, Zur Kenntnis der hämolytischen Organextrakte. Biochem. Zeitschr., Bd. 21, 305, **1909**.
MORGENROTH & WILLANEN, Virch. Arch., Bd. 190, **1907**.
MORO, E., Experimentelle und klinische Ueberempfindlichkeit (Anaphylaxie). Ergebn. der pathol. Anatomie von Lubarsch-Ostertag, Jahrg. 14, **1910**.
MOSSO, A., Die giftige Wirkung des Serums der Muräniden. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 25, 111, 1888.
MOSSO, U., Ricerche sulla natura del veleno che si trova nel sangue dell'anguilla. Rendiconti della R. acad. dei Lincei, Vol. 5, 804, 1889; zit. nach FAUST.
MOUSSU & GOUPIL, Etude sur l'action immunisante des dérivés bacillaires chlorés. Compt. rend. de l'acad. de scienc., Séance de 6. et 23. XII. **1907** (T. 147, p. 87, **1908**).
MOXTER, Ueber ein spezifisches Immunserum gegen Spermatozoen. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 4, S. 61.
MUCH, H., Nastin, ein reaktiver Fettkörper, im Licht der Immunitätswissenschaft. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 36, S. 1825.
— Sitzung des ärztl. Vereins zu Hamburg vom 22. II. 1910. Ref. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 13.
MUCH & HOESSLI, H., Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 17, Heft 2.
MÜHLENS, DAHM & FÜRST, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 48, H. 1.
MÜLLER, FRANZ, Beiträge zur Toxokologie des Ricins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 42, 302, **1899**.
MÜLLER, P. TH., Vergleichende Studien über die Gerinnung des Kaseins durch Lab- und durch Laktoserum. Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 272 und Arch. f. Hyg., Bd. 44, 126, **1902**; ferner: Weitere Studien über die Gerinnung des Kaseins durch Lab und Laktoserum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 521, **1902**.
MUTERMILCH, Die alkohollöslichen Bakterienhämolysine. Compt. rend. soc. Biol., T. 65, 359, **1908**.
NÄGELI, Untersuchungen über niedere Pilze. **1882**.
NEISSER, M., & FRIEDEMANN, U., Studien über Ausflockungserscheinungen. I. und II. Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 465 und 827.

Nencki, M., Zur Geschichte der basischen Fäulnisprodukte. Journ. f. prakt. Chem., Bd. 26, 47.
— Ueber das Eiweiß der Milzbrandbacillen. Berichte der Deutschen chem. Gesellschaft, Bd. 17, 2605, **1884**.
Nencki, M., & Schaffer, F., Ueber die chemische Zusammensetzung der Fäulnisbakterien. Journ. f. prakt. Chem., Bd. 20, 443.
Nencki, M., Sieber, N., & Schoumow-Simanowski, Die Entgiftung der Toxine durch die Verdauungssäfte. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, Nr. 19 und 20.
Nernst, Zeitschr. f. Elektrochem., **1904**, Nr. 22.
Neubauer, Otto, Vers. der Gesellsch. deutscher Naturf. und Aerzte, Bd. 74, II, 1, 89, **1902/03** und Zeitschr. f. angewandte Chem., Bd. 15, 1036, **1902**.
Neufeld, Zur Wertbestimmung der Tuberkulosegiftpräparate. Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 13.
Neuberg, C., & Rosenberg, E., Lipolyse, Agglutination und Hämolyse. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, S. 54.
Nicolle, Ch., Recherches sur la substance agglutinée. Annal. de l'inst. Pasteur, T. 12, 161, **1898**.
Noc, F., Sur quelques propriétés physiologiques des différents venins de serpents. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 18, 387, **1904**.
— Propriétés bactériologiques et anticytasiques du venin de cobra. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 19, Nr. 4, p. 209, **1905**.
Noguchi, H., On extracellular and intracellular venom activators of the blood, with espec. refer. to lecithin and fatty acids and their compounds. Journ. exp. med. Vol. 9, 436, **1907**.
— The antihaemol. act. of blood-sera, milk and cholesterin upon Agaricin, Saponin and Tetanolysin together with observat. upon the aggl. of hardened red corpusc. Univ. of Pennsylv. med. Bullet., Nov. **1902**; siehe auch Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 22, 377, **1902**.
— Ueber die chemische Inaktivierung und Regeneration der Komplemente. Biochem. Zeitschr., Bd. 6, 172; ferner: Ueber gewisse chemische Komplementsubstanzen. Ebenda, S. 327.
— On certain thermostabile venom activators. Journ. of exp. med., Vol. 8, 87.
— On the coctostabile, non-specific anticomplement constituents of blood. Journ. of exp. med., Vol. 8, Nr. 6, **1906**.
— On the siccostability of complements and opsonin, and the influence of high temperatures upon these principles in the dry state. Journ. of exp. med., **1907**.
— Toxine und Antitoxine. Therapeutische Versuche mit den Gegengiften (Crotalus adam. und Ancistrodon pisciv.). Bull. de l'acad. des sc. et des lettres de Danemark, **1906**, p. 269.
Nolf, P., Ueber den Ursprung des hämolytischen Komplementes und über die Natur der Hämolyse durch die Sera. Bull. de la cl. de l'acad. roy. de Belgique, **1908**, p. 748.
Novy, G. J., The immunizing power of Nucleohiston and of Histon. Journ. of exper. med., Vol. 1, 693.
Obermayer, Fr., & Pick, E. P., Biolog.-chemische Studie über das Eiklar. Wien. klin. Rundschau, **1902**.
— Ueber den Einfluß physikalischer und chemischer Zustandsänderungen präzipitinogener Substanzen auf die Bildung von Immunpräzipitinen. K. K. Gesellschaft der Aerzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 22.
— Beiträge zur Kenntnis der Präzipitinbildung. Wien. klin. Wochenschr., **1904**.
— Ueber die chemischen Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweißkörper. (Bildung von Immunpräzipitinen durch chemisch veränderte Eiweißkörper.) Wien. klin. Wochenschr., **1906**.
Pauli, W., & Handovsky, H., Untersuchungen über physikalische Zustandsänderungen der Kolloide. 8. Mitteilung. Studien am Säureeiweiß. Biochem. Zeitschr., Bd. 18, 340, **1909**. W
Pauli, W., Wandlungen der Pathologie. Wien, Perles, **1905**.
— Die kolloiden Zustandsänderungen der Eiweißkörper. Fortschritte der naturwissenschaftl. Forschung, herausgeg. von E. Abderhalden, Bd. 4, 223, **1912**. Hier der neueste Stand der einschlägigen Fragen, sowie eine Zusammenfassung der Arbeiten Paulis und seiner Schüler.
Panum, zit. nach Kruse, Mikrobiologie, S. 809 ff.; siehe: Das putride Gift, die Bakterien, die putride Infektion oder Intoxikation und die Septikämie. Virch. Arch., Bd. 60, 301, **1874**.

PASCUCCI, O., Ueber die Wirkung des Ricins auf Lecithin. Hofmeisters Beiträge, Bd. 7, 457, 1905.
PAULY, H., Ueber die Konstitution des Histidins I. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 42, 508; ferner daselbst, Bd. 44, 159.
PERRONE, Ueber den Einfluß des Gefrierens der Typhuskulturen auf Agglutination, Immunisation und die Variationen ihrer Virulenz. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 385, 1907.
PFAFF, Journ. of experim. med., Vol. 2, 181, 1897.
OLIVI, Sul comportemento dell'antigeno precipitogene nel fegato autolitico. Atto d. R. accad. dei Fisiocritici in Siena, Serie 4, Vol. 18, 1906, zit. nach RÖSSLE, Fortschr. d. Cytotoxinf. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse d. pathol. Anatomie, Bd. 13, 2, 1910.
— Untersuchungen über das Hypothermolysin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 53, 484, 1907.
OSBORNE & CLAPP, Amer. journ. of physiol., Vol. 18, Nr. 3, 1907, und Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 48, H. 2, 1909.
OSBORNE, TH. B., LAFAYETTE B., MENDEL & ISAAC, F. HARRIS, A study of the proteins of the castor bran, with spec. reference to the isolation of ricin. Amer. journ. of physiol., Vol. 14, Nr. 3, 1. Sept. 1905.
OSWALD, A., Gewinnung von 3,5-Dijod-tyrosin aus Jodeiweiß. I., II. und III. Mitteil. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 70, 310, 1911; Bd. 71, 200, 1911 und Bd. 74, 290, 1911.
— Ueber jodierte Spaltungsprodukte des Eiweißes. Hofmeisters Beiträge, Bd. 3, S. 391.
OTTOLENGHI, Estratto dagli atti della accad. dei Fisiocritici, Siena 1902, Ser. IV, Vol. 14; ferner Biochem. Centralbl., Bd. 1, 646, 1903.
PALTAUF, R., Ueber Agglut. u. Präzipit. Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 50.
PFEIFFER, HERMANN, Experimentelle Studien zur Lehre von Autointoxikationen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 54, 419, 1906.
— Beiträge zur Lösung des biologisch-forensischen Problems der Unterscheidung von Spermaeiweiß gegenüber den anderen Eiweißarten derselben Species durch die Präzipitinmethode. Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 24.
— Zur Organspezifizität der Ueberempfindlichkeit. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, Heft. 3;
— Zur Kenntnis der Anaphylaxie und Hämolysinvergiftung. Wiener klin. Wochenschr., 1910, Nr. 42.
— Weitere Beiträge zur Kenntnis der Ueberempfindlichkeit und anderer Toxikosen des akuten, parenteralen Eiweißzerfalls. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, 550, 1911.
PFEIFFER, H., & MITA, Zur Kenntnis der Eiweißanaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, H. 5, 1910.
— — Experim. Beiträge zur Kenntnis der Eiweiß-Antieiweißreaktion. Ebenda, Bd. 6, H. 1, 1910.
PFEIFFER, R., Ueber Bakterien-Endotoxine und ihre Antikörper. Jahresber. über die Ergebnisse der Immunitätsf., Bd. 6, 13, 1910.
PFEIFFER, R., & BESSAU, Zur Frage der Anti-Endotoxine bei Typhus abdomin. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 56, 344, 1910.
PFEIFFER, R., & UNGERMANN, E., Zur Antitoxinfrage bei der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 50, H. 5, S. 534.
PFEIFFER, TH., & TRUNK, H., Zur Pepsinverdauung des Tuberkulins. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 12, 177, und Bd. 13, 465; ferner Wiener klin. Wochenschr., 1911, Nr. 11.
PFEIFFER, TH., & PERSCH, R., Untersuchungen über die Einwirkung von Verdauungsfermenten auf Tuberkulin. Wiener klin. Wochenschr., 1909, Nr. 33, S. 1149.
PFEIFFER, TH. (unter Mitarbeit von TRUNK, H., und LEYACKER, J.), Wiener klin. Wochenschr., 1911, Nr. 31.
PICK, E. P., Zur Kenntnis der Immunkörper. II. Mitteil. Ueber die bei der Agglutination und der spezifischen Niederschlagsbildung (Kraus) beteiligten Substanzen. Hofmeisters Beiträge, Bd. 1, 1902.
— Zur Kenntnis der Immunkörper. III. Mitteilung. Ueber die Einwirkung chemischer Agentien auf die Serumkoaguline, Agglutinine, sowie auf den Vorgang der spezifischen Niederschlagsbildung und der Agglutination. Hofmeisters Beiträge, Bd. 1, H. 7—12.

Pick, E. P., & Schwarz, O., Ueber die Wirkung von Salzen auf Toxine und Toxin-Antitoxinverbindungen bei Gegenwart von Serumeiweiß. Biochem. Zeitschr., Bd. 17, 491, **1909**.
— — Ueber die Beeinflussung der Antigenwirkung durch Lecithin und Organlipoide und deren Beteiligung am Immunisierungsprozeß. Biochem. Zeitschr., Bd. 15, 453, **1909**.
Pick & Yamanouchi, Studien über Anaphylaxie. Wiener klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 44.
— — Chemische und exper. Beiträge zum Studium der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, 676, **1909**.
Pohl, J., Ueber Blutimmunität. Arch. intern. d. pharm. et de therap., T. 8, p. 437 und T. 7, p. 1.
Porges, O., Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap., Bd. 1; ferner: Ueber die Beziehungen zwischen Bakterienagglutination und Ausflockungserscheinungen der Kolloide. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, 133 u. Bd. 40, **1905**, und Wien. klin. Wochenschr., **1905**.
Porges, O., & Prantschoff, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 41.
Pouchet, G. A., Recherches sur les ptomaïnes et composés analogues. Compt. rend. de l'acad. de sc., T. 97, 1560.
Pozerski, E., Anaphylaxie du cobaye pour la papaïne. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 64, 631 et 896, **1908**.
Prausnitz, K., Zur Natur des Heufiebergiftes und seines spezifischen Gegengiftes. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 9, S. 227; siehe auch Die Heufiebergifte im Handbuch d. Technik u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 1, 317, **1907**; siehe auch Dunbar und Kammann.
Preti, L., Ueber die Existenz und Spezifizität der immunisatorischen Antidiastasen. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 6, **1907**.
Proescher, Fr., Zur Kenntnis des Krötengiftes. Hofmeisters Beiträge, Bd. 1, 575, **1902**.
Přibram, E., Ueber Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physikalisch-chemischen Eigenschaften und pharmakodynamischen Wirkungen. Wien. klin. Wochenschr., 21. Jahrg., **1908**, S. 1079.
Přibram, H., Serologisch-chemische Mitteilungen über den Harn. Wissenschaftl. Ges. Deutscher Aerzte in Böhmen. Sitzung am 19. Mai **1911**. Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 27, S. 1001.
Rabe, Fr., Beiträge zur Toxikologie des Knollenblätterschwammes. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie, Bd. 9, H. 2, S. 352, **1911**.
Radais-Sartory, Sur l'immunisation du lapin contre le poison des Amanites à phalline. Compt. rend., T. 151, Nr. 2, **1910**.
Raubitschek, H., Zur Kenntnis der alkohollöslichen Bakterienhämolysine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, 508, **1908**.
— Zur Kenntnis der Hämagglutination. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 30, S. 1065.
— Zur Kenntnis der Immunantiphytalbumine. Ebenda, Nr. 50, S. 1752.
— Zur Kenntnis des Amyloids. Verhandlungen d. Deutschen Patholog. Ges., 14. Tagung, **1910**, S. 273.
Raubitschek & Russ, Ueber entgiftende Eigenschaften der Seife. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, 395, **1909**.
Raubitschek & Wilenko, M., Zur Kenntnis der haptophoren Gruppen der agglutinablen Substanz. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, 375, **1911**.
Rehus, J., Compt. rend. de la soc. de Biol., Vol. 56, 392.
Reid, E. W., Journ. of Physiol., Vol. 33, 13, **1905** (zit. nach Arrhenius, Immunochemie).
Relander, L., Kann man mit Präzipitation Samen von verschiedenen Pflanzenarten und Abarten voneinander unterscheiden? Centralbl. f. Bakt., 2. Abt., Bd. 20, 518.
Remlinger, P., La permeabilité du tube digestif de la souris et les erreurs, qu'elle peut entrainer. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1909**, Nr. 2.
Repin, Sur l'absorption de l'abrine par les muqueuses. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 9, 517, **1895**.
Richet, Charles, Etudes sur la crépitine (Toxine de Hura crepitans). Ann. de l'inst. Pasteur, T. 23, 745, **1909**.
Römer, Fr., Ueber den fermentativen Reiz der Proteine Buchners auf die Leukocyten. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 36.
— Darstellung und Wirkung proteinhaltiger Bakterienextrakte. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 51.

Römer, Fr., Die chemische Reizbarkeit tierischer Zellen. Virch. Arch., Bd. 128, 98.
Ritthausen, Ueber die Eiweißkörper der Ricinussamen, der Proteinkörper sowie der Kristalloide dieser Samen. Pflügers Arch. f. Phys., Bd. 19, 15.
Rosenau & Anderson, Journ. med. res., Vol. 16, 381, **1907** und Bull., Nr. 45 of Hyg. Labor., **1908**.
Rosenthal, W., Untersuchung über die Filtration von Hühnerpestvirus und von feinsten Bakterien und über die Eigenschaften poröser Filter. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 60, 170, **1908**.
Rostoski, O., Ueber Albumosen und Peptonpräzipitine. Sitzungsber. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg, **1902**.
Rothberger, C. J., Ueber die Wirkung des Giftes der El-Tor-Vibrionen. Zeitschrift f. exper. Pathol. u. Therap., Bd. 4, **1907**.
— Ueber ein akut wirkendes Bakterientoxin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 165, **1905**.
Roux & Yersin, Contribution à l'étude de la diphthérie (2. mémoire). Ann. de l'inst. Pasteur, T. 3, 273, **1889**.
Rummo & Bordoni, zit. nach O. Weiss.
Ruppel, W. G., Zur Chemie der Tuberkelbacillen. I. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 26, 218.
— Die Proteine. Behrings Beiträge zur experim. Therapie, **1900**, Heft 4, S. 89.
Ruppel, W. G., & Rickmann, W., Ueber Tuberkuloseserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 6, 344, **1910**.
Sacconaghi, G. L., Ueber die Präzipitation der Verdauungsprodukte. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 51, Heft 3 und 4, **1903**.
Sachs, H., Zur Kenntnis des Kreuzspinnengiftes. Hofmeisters Beiträge, Bd. 2, 125, **1902**.
— Ueber Antipepsin. Fortschr. der Med., **1902**, S. 425.
Sachs, H., & Teruuchi, S., Die Inaktivierung der Komplemente im salzfreien Medium. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 16, 17 und 19.
Sachs, H., & Altmann, K., Komplementbindung. Handbuch d. pathogenen Mikroorg., 2. Erg.-Bd., Heft 3, **1909**. Erschöpfende Literaturübersicht.
Sachs, H., & Rondoni, P., Beiträge zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Syphilisreaktion. I. Mitteilung. Ueber den Einfluß der Extraktverdünnung auf die Reaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 44 und II. Mitteilung: Ueber den Ersatz der Organextrakte bei der Reaktion. Zeitschrift f. Immunitätsforsch., Bd. 1, Heft 1.
Schaer, zit. nach Jacoby (Ricin).
Saiki, Antiinulinase. Journ. of Biol. Chem., Vol. 3, 395, **1907**.
Schattenfroh, A., Ueber spezifische Blutveränderungen nach Harninjektionen. Münch. med. Wochenschr., **1901**, S. 1239 und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 339.
Scheller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, 712.
Schittenhelm, A., & Weichardt, W., Ueber die Rolle der Ueberempfindlichkeit bei der Infektion und Immunität. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 34 und **1911**, Nr. 16.
Schittenhelm, Ueber Anaphylaxie vom Standpunkt der pathol. Physiologie und der Klinik. Jahresber. über die Ergebnisse der Immunitätsforsch., Bd. 6, 115, **1910**.
Schlaudraff, W., Beitrag zur Kenntnis des Neurin-Tuberkulins. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, 91, **1911**.
Schlesinger, Herm., & Ford, W. W., On the chemical properties of Amanita-Toxin. Journ. of biological chemistry, Vol. 3, Nr. 4, **1907**.
Schlossmann, Ueber die Eiweißstoffe der Milch und die Methoden ihrer Trennung. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 22, 197, **1896/97**.
Schmidt, W. A., Studien über Präzipitinreaktion und erhitzte Eiweißstoffe. Biochem. Zeitschr., Bd. 14, 294, **1908**.
Schmiedeberg, O., Ueber Darstellung der Paranußkristalle. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 205, **1877**.
— Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 28, 355, **1894**.
Schütze, A., Ueber die spezifische Wirkung einer aus Typhusbakterien gewonnenen Substanz im tierischen Organismus. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 28, 478.
— Weitere Beiträge zum Nachweise verschiedener Eiweißarten auf biologischem Wege. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 487.

Schütze, A., Zur Frage der Differenzierung einzelner Hefearten mittels der Agglutinine. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, 423, **1903**.
— Ueber einen Antikörper gegen Steapsinsolution. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, S. 308.
— Ueber Antilaktase. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 48, 457, **1904**.
— siehe Bergell, P., & Schütze, A., Zur Frage der Antipankreatinbildung. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 50, 308,
Schütze, A., & Bergell, Zur Kenntnis der Antifermente. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 61, 366, **1907**.
Schütze & Braun, Zur Frage der experimentellen Antidiastasebildung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 64, 509, **1907**.
Schwarz, O., Ueber den Einfluß künstlicher Aenderungen im Bakterienprotoplasma auf dessen agglutinogene Fähigkeiten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, Heft 1.
— Zur Kenntnis der Antipepsine. Hofmeisters Beitr., Bd. 6, 524.
de Schweinitz, A. E., & Dorset, M., Some products of the Tuberculosis Bacillus and the treatment of experimental Tuberculosis with antitoxic Serum. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 22, 208.
Sciolla, S., Sui prodotti tossici della tuberculose. 7. Kongreß f. innere Med., Rom **1896**; zit. nach Maly, Bd. 27, 893.
Seibert, Inaug.-Diss. München, **1893**.
Selmi, F., Ptomaine. Berichte d. D. chem. Ges., Bd. 41, 808 und 1838; ferner: Selmi, Casali & Pesci, Gli alcaloidi dei cadaveri. Boll. delle scienze med. Bologna, **1876**, p. 256; zit. nach Malys Jahresber., Bd. 6, 79.
Selter, H., Ueber Dysenteriegifte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 5, 458, **1910**.
Shiga, K., Ueber die aktive Immunisierung per os. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, 419, **1908**.
Sohma, M., & Wilenko, M., Ueber Meconiumpräzipitine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, S. 1, **1909**.
Spengler, K., Ein neues immunisierendes Heilverfahren der Lungenschwindsucht mit Perlsuchttuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 31 u. 34.
v. Stenitzer, Zur Kenntnis des Papayotins. Biochem. Zeitschr., Bd. 9, 382, **1908**.
Sternberg, C., Ueber die Erzeugung von Antikörpern durch rectale Einverleibung der Antigene und über die Resorption rectal eingebrachter Antikörper. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 20.
— Ueber die Ergebnisse seiner Untersuch. über die Wirksamkeit toter Tuberkelbacillen. Verhand. d. Gesellsch. Deutsch. Naturf. und Aerzte, 74. Vers. zu Karlsbad, **1902**, II. Teil, 2. Hälfte, S. 11.
Stillmark, H., Ueber Ricin. Diss. Dorpat., **1887** und Arb. a. d. pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. 3, **1889**, herausgeg. von R. Kobert, Stuttgart.
Staudenski, Sur l'action antitoxique du carmin. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 13, p. 126.
Syme, Some constituents of the poison ivy plant (Rhus toxicondendron). Johns Hopkins University Dissertation, Baltimore, **1906**; zit. nach Ford.
v. Szily, Aurel, Ueber den Einfluß der Osmiumsäure auf das Ambozeptorbindungsvermögen der roten Blutzellen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therapie, Bd. 3, 451, **1909**.
Takaki, Kenji, Ueber Tetanusgift bindende Bestandteile des Gehirns. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path., Bd. 11, 288.
— Zur Kenntnis des Lysinogen der Blutscheiben. Hofmeisters Beiträge, Bd. 11, 274, **1908**.
Tizzoni, G., & Cattani, G., Ueber das Tetanusgift. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 27, 432.
Thomsen, Oluf, Untersuchungen über die Blutanaphylaxie und die Möglichkeit ihrer Anwendung in der Gerichtsmedizin. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, 539, **1909**.
Thompson, W. H., Die physiologische Wirkung der Protamine und ihrer Spaltprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 29, S. 1, **1900**.
Tichomiroff, M., Ueber die Fällung von Toxalbuminen durch Nukleinsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 21, 90.
Traube, J., Die Theorie des Haftdruckes (Oberflächendruckes). Pflügers Arch., Bd. 132, 511 und Bd. 140, 109; ferner: Die Resonanztheorie, eine physikalische Theorie der Immunitätserscheinungen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 9, 246, **1911**.

UHLENHUTH, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 26, 1897.
— Neuer Beitrag zum spezifischen Nachweis von Eiweiß auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 46; ferner Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten, im besonderen zum differentialdiagnostischen Nachweis des Menschenblutes. Ebenda, 1901, Nr. 6; ferner: Zur Lehre von der Unterscheidung verschiedener Eiweißarten mit Hilfe spezifischer Sera. Festschr. f. R. KOCH, 1904, S. 49 und Ein Verfahren zur biologischen Unterscheidung von Blut verwandter Tiere. Deutsche med. Wochenschr., 1905, S. 49. Ausführliche einschlägige Literaturangaben siebe ferner bei UHLENHUTH & WEIDANZ.
UHLENHUTH & ANDREJEW, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, Heft 2 und Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, Heft 6.
UHLENHUTH & HAENDEL, Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der Anaphylaxie zur Erkennung und Unterscheidung verschiedener Eiweißarten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, 761, 1910.
— — Ueber nekrotisierende Wirkung normaler Sera, speziell des Rinderserums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, 284, 1909.
UHLENHUTH & STEFFENHAGEN, Anaphylaxie gegen Haare. Bericht über die 4. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin v. 19.—21. Mai 1910. Centralbl. f. Bakt., Beil. zu Abt. 1, Ref., Bd. 47, 69.
UHLENHUTH & WEIDANZ, Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens mit besonderer Berücksichtigung der forensischen Blut- und Eiweißuntersuchung, sowie der Gewinnung präzipitierender Sera. Jena, G. Fischer, 1909.
UHLENHUTH & XYLANDER, Untersuchungen über Antiformin, ein bakterienauflösendes Desinfektionsmittel. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 32, Heft 1, S. 158.
USCHINSKY, Recherches sur la nature des poisons de la diphthérie et du cholera. Arch. de med. exp. et d'anat. path., T. 5, 293, 1893.
— Ueber eine eiweißfreie Nährlösung für pathogene Bakterien nebst einigen Bemerkungen über Tetanusgift. Centralbl. f. Bakt. u. Par., Bd. 14, 316, 1893.
VAILLARD & VINCENT, Ueber das Tetanusgift. Compt. rend. soc. Biol., T. 42, p. 634.
VAILLARD, L., Sur quelques points concernant l'immunité contre le Tetanos. Ann. de l'inst. Pasteur, 1892, Nr. 4.
VAUGHAN, V. C., Protein Sensitization and its relation to some of the infectious diseases. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, 251, 1909; ferner: VAUGHAN & WHEELER, The effects of egg white. Journ. of infect. diseas., 1907, Nr. 4, p. 476; ferner: Symposium on Immunity. Amer. assoc. for the advancement of science, Chicago, Dec. 31, 1907.
VINCENT, M. H., Etude expérimentale sur le sort de la toxine tétanique dans le tube digestif. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 22, 341, 1908.
DE WAELE, H., Ueber die Beeinflussung der präzipitogenen Eigenschaften der Milch durch Autolyse. Biochem. Zeitschr., Bd. 7, 401, 1907.
— Recherches sur l'anaphylaxie contre les toxines et sur le mode d'absorption des toxins. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 478, 1909.
WALBUM, L. E., Die Einwirkung verschiedener Alkohole auf Antigene und ähnliche Körper. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, 544; 1910.
WASSERMANN, A., & CITRON, JUL., Neuere experimentelle Beobachtungen über Nährstoffe. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 32, 645, 1906.
— — Ueber die Beziehungen des Serums zu gewissen Nährstoffen (Glykogen, Albumosen, Pepton). Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie, Bd. 4, 273, 1907.
WASSERMANN, A., & PROSKAUER, B., Ueber die von den Diphtheriebacillen erzeugten Toxalalbumine. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 17.
WASSERMANN, A., & TAKAKI, T., Ueber tetanusantitoxische Eigenschaften des normalen Zentralnervensystems. Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 1, S. 5.
WEICHARDT, W., Ueber die Syncytiotoxine. Hyg. Rundschau, 1903, S. 491.
WEIL, E., Ueber die Bedeutung der Antigen-Antikörperverankerung für die spezifische Komplementbindung. Biochem. Zeitschr., Bd. 24, 219, 1910.
— Die Agglutinationsbehinderung durch Bakterienextrakte. Ebenda, Bd. 33, 56, 1911.
WEIL, E., & SPÄT, W., Ueber den Mechanismus der Komplementbindung bei Antieiweißseris. Ebenda, Bd. 33, 63, 1911.
WEINLAND, E., Ueber das Auftreten von Invertin im Blute. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 47, 279, 1905.

Weiss, Otto, Ueber die Wirkung von Blutseruminjektionen ins Blut. Pflügers Arch., Bd. 65, 235, **1896**. Siehe hier auch die ältere Literatur.
Wells, Gideon H., Studies on the chemistry of anaphylaxis. Journ. of infectious diseases, Vol. 5, Nr. 4, p. 449, **1908**.
Wells, Gideon H., & Osborne, Thom. B., The biological reactions of the vegetable proteins. The journ. of infect. diseases, Vol. 8, Nr. 1, p. 66, **1911**.
Wendelstadt & Fellmer, T., Beitrag zur Kenntnis der Immunisierung durch Pflanzeneiweiß. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, Nr. 43, **1910**.
Weyl, Th., Zur Chemie und Toxicologie des Tuberkelbacillus. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 7.
Wienhaus, O., Zur Biochemie des Phasins. Biochem. Zeitschr., Bd. 18, 228, **1909**.
Wilenko, M., Ueber das Präzipitationsvermögen pflanzlicher Eiweißstoffe. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 91, **1910**.
— Ueber Immunisierung mit Kot und über das Verhalten des Inhaltes verschiedener Darmpartien gegen Kotpräzipitin und Serumpräzipitin. Erste Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, 218, **1909** und Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 48.
Winterberg, H., Untersuchungen über das Typhusagglutinin und die agglutinierbare Substanz der Typhusbouillon. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 375.
Winterstein-Trier, „Die Alkaloide". Berlin **1910**. Siehe hier auch die Arbeiten von Pictet, Schultze, Engeland u. a.
Wohlgemuth, J., Untersuchungen über den Pancreassaft des Menschen. IV. Mitteilung. Ueber ein in ihm enthaltenes komplexes Hämolysin und über die Darstellung des Lecithids. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 471, **1907**.
Wolff-Eisner, A., Die Bindungsverhältnisse der Organgewebe gegenüber Toxinen und ihre klinische Bedeutung für Inkubation und natürliche Immunität. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 47, S. 70 u. 213, **1908**.
Yabé, Tatsusaburo, L'etude de l'immunité de la Tuberculose. Paris **1900**; zit. nach Ruppel, „Die Proteine". Beiträge zur exper. Therapie, H. 4, Marburg **1900**.
Yamanouchi, T., Ueber die Anwendung der Anaphylaxie zu diagnostischen Zwecken. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 47, S. 1623.
Yoshida, E., Ueber Immunisierung per os. Arch. f. Hyg., Bd. 69, 21.
Zak, E., Zur Kenntnis der Wirkung der proteolyt. Ferm. von Bac. pyocyan. Hofmeisters Beiträge, Bd. 10, 287, **1907**.
Zangger, Heinrich, Die Bestimmung der Avogadroschen Zahl N; die untere Teilungsgrenze der Materie (deren Bedeutung für die Biologie und Medizin). Vierteljahrsschr. d. Naturf. Ges. in Zürich, Jahrg. 56, **1911**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 39 (Antrittsvorl.), **1902**.
— Deutungsversuch der Eigenschaften und Wirkungsweise der Immunkörper. Centralbl. f. Bakt. 1. Abt., Bd. 34, 428.
Zinno, Andrea, Beiträge zum Studium der Entstehung der Toxine mit besonderer Berücksichtigung neuer Kulturböden mit starker Erzeugung von Toxinen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, 42—56.
Zülzer, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 14.
Zunz, Edg., Rolle der Oberflächenspannung bei der Adsorption der Toxine und Fermente. Arch. intern. de physiolg., T. 7, 137.
— A propos de l'anaphylaxie: Extrait du Bulletin de l'acad. royale de méd. de Belgique, séance du 27. mai **1911**.

Mai 1912.

VI.

Spezifizität der Infektionserreger.

Von

W. Kolle

in Bern.

Geschichtliches.

Die Lehre von der Spezifizität der Infektionskrankheiten ist in exakt wissenschaftlicher Weise, erst nach der Entdeckung der verschiedenen Infektionserreger begründet worden, namentlich durch die Arbeiten von ROBERT KOCH. Wenngleich die Entwickelung dieser Lehre jetzt zu einem sicheren und eindeutigen Abschluß gekommen ist, so hat es doch bis in die letzte Zeit nicht an Versuchen gefehlt, an dem Gesetz der strengen Spezifizität, das heutzutage einen der Grundsteine in dem Gebäude der Bakteriologie darstellt, zu rütteln. Ein Blick in die geschichtliche Entwickelung der Lehre von den Infektionskrankheiten zeigt aber, daß sich der Gedanke, einem jeden klinisch und epidemiologisch sich durch besondere Kennzeichen von anderen Krankheiten unterscheidenden infektiösen Prozesse komme ein eigenartiger, nur diese eine Krankheit bedingender Infektionsstoff zu, wie ein roter Faden durch die ganze Geschichte der Seuchenlehre zieht.

In ausgezeichneter Weise ist diesem Gesichtspunkt bei der Darstellung der geschichtlichen Entwickelung der Lehre von den Bakterien von LÖFFLER[7] Rechnung getragen worden, der in seiner historischen Monographie gerade die Spezifizitätsfrage in allen Epochen eingehend berücksichtigt hat. Für das Quellenstudien kann auf LÖFFLERS Werk verwiesen werden, in dem auch die Literatur erschöpfend, zum Teil in Zitaten enthalten ist.

Der Begriff des Spezifischen ist schon in den ältesten Betrachtungen über das Wesen der Krankheit überhaupt enthalten. Sobald bei den naturbeobachtenden Aerzten die Ideen von übernatürlichen Einflüssen, von der zürnenden Gottheit, denen die Krankheitsursachen zugeschrieben wurden, erst einmal geschwunden waren, begann man auch die Verschiedenartigkeit der Krankheitsbilder festzustellen. Aber schon mit HIPPOKRATES, der mehrere ansteckende Krankheiten unterschied, griff, in Ermangelung der Hilfsmittel, die Ursachen der Seuchen zu entdecken, die philosophisch-deduzierende Naturforschermethode ein, und es entstanden die Ideen von dem Miasma, „dem krankmachenden Stoffe in der Luft“, der die verschiedenen Krankheiten hervorrief, je nachdem die constitutio epidemica, die indessen nicht definiert wurde und nicht definiert werden konnte, es bedingte. Später glaubte man in Klima, Witterung, meteorologischen, magnetischen und elektrischen Vorgängen die Ursache zu finden, warum das Miasma einmal das Ausbrechen dieser, das nächste Mal das Auftreten jener Seuche bedingte. Damit war der genius epidemicus geschaffen, dessen für die Erforschung der Infektionskrankheiten unheilvolle Wirksamkeit indessen heutzutage nur bei jenen wieder aufflammt, die Mystisches und Transzendentales gleich überall da zur Erklärung heranziehen, wo die exakte Forschung die natürlichen Ursachen noch nicht aufgeklärt hat oder noch nicht aufklären kann.

Es dauerte unter häufigem Wechsel der Anschauungen bis ins Mittelalter, ja fast bis zum Beginn der neuen Zeit, ehe man, zunächst natürlich als Postulat, die Existenz eines spezifischen Krankheitsgiftes für jede Krankheit forderte. Und doch waren bereits im klassischen Altertum auch nach unseren heutigen

Kenntnissen völlig richtige, auf Naturbeobachtung fußende Vorstellungen über die Spezifizität der Infektionskrankheiten vorhanden. Dies geht z. B. hervor aus den Angaben von Herodot über die Natur der Lepra, von der berichtet wird, sie könne von einem Menschen auf den anderen übergehen. Mit dieser Vorstellung steht die schon von den Juden des alten Testaments geübte Isolierung Lepröser im Zusammenhang. Auch Geschlechtskrankheiten, Krätze, Hundswut, Augenentzündung (wahrscheinlich Granulose) sind von alten Autoren z. B. Galen als übertragbare Krankheiten sui generis differenziert und beschrieben worden.

In der naturphylosophischen Erörterung der späteren Zeit über die Theorien der Miasmen und Kontagien und die Unterschiede miasmatischer und kontagiöser Krankheiten gingen die wertvollen Beobachtungen, die beim Studium einzelner, wie z. B. der oben genannten Krankheiten, gewonnen waren, völlig verloren. Man philosophierte über die Natur und das Wesen des krankheitserregenden Agens und sah es bald als fauliges Gas an, bald als fernwirkende Materie, die im Raume überall fein verteilt war. Damit kam man der Auffassung näher, daß die Ansteckungsstoffe Gifte oder Fermente seien, und aus dieser letzteren Auffassung entwickelte sich die Anschauung, daß es lebende Wesen niederster Art seien, welche gewisse Krankheiten, die ansteckenden oder Infektionskrankheiten hervorrufen. Aber mit dem Auftreten des Gedankens einer „Pathologia animata" war keineswegs der Spezifizitätsgedanke in der Seuchenforschung sicher gestellt. Vorbereitend in dieser Richtung für die großen Entdeckungen des letzten Jahrhunderts, die in der Auffindung spezifischer Infektionserreger durch Robert Koch gipfelten, waren vielmehr die über die Immunität und künstliche oder natürliche Immunisierung bei Menschen und Tieren gemachten Beobachtungen. Der Feststellung der, wie man annahm, angeborenen Immunität, die man bei den großen Seuchenzügen an einer Anzahl von Menschen und Tieren beobachtete, folgen bald die weiteren Beobachtungen, daß z. B. Menschen, welche die Pocken überstanden hatten, gegen die nochmalige Ansteckung meistens gefeit waren. Als man gelernt hatte, Pocken, Scharlach und Masern voneinander als verschiedenartige Krankheiten zu trennen, fand man weiter, daß die Menschen, welche eine dieser Krankheiten überstanden hatten, nur gegen diese eine, welche sie durchgemacht hatten, nicht aber gegen andere Krankheiten geschützt waren. Diejenigen, die Pocken überstanden hatten, sah man nicht wieder an Pocken, wohl aber an Scharlach erkranken, und umgekehrt diejenigen, die Scharlach gehabt hatten, sah man an Pocken oder an Masern erkranken usw. Ein Experiment großen Stils in dieser Richtung stellten dann die Pockeninokulationen dar, die in vielen tausend Fällen in Indien und im Orient ausgeführt sind. Obgleich man ebenso wenig wie heute damals den Erreger der Pocken kannte, so besitzen doch diese als Variolation bezeichneten Pockeninokulationen, bestehend in Einimpfung des Pockengiftes von leichtverlaufenden echten natürlichen Menschenpocken in die Haut von gesunden Menschen, eine für die Spezifizitätsfrage fundamental wissenschaftliche Bedeutung. Nicht nur war damit die dauernde Fortpflanzung des Krankheitsgiftes in vielen Generationen mit konstanter Erzeugung des spezifischen Krankheitsgiftes bei den mit dem Inhalt der Pockenpusteln inokulierten gesunden Menschen, die dann an einer meist in Genesung übergehenden, oft sehr schweren Form der echten Variola erkrankten, dargetan, sondern auch die Spezifizität der Schutzimpfung, die nach unserer heutigen Nomenklatur als eine aktive Immunisierung zu bezeichnen ist, experimentell bewiesen. Wir finden hier bereits am Menschen gewonnene Versuchsergebnisse größten Stils vor, die auch heute noch als Beweismittel der Spezifizitätslehre gelten müssen, wie es die von der Natur selbst ohne unser Zutun bei Masern und Scharlachepidemien angestellten Experimente auch sind, bei denen die Spezifizität der Krankheitsgifte durch die Spezifizität der Immunität tagtäglich demonstriert wird. Wenn man nun hätte annehmen wollen, daß durch diese fundamentalen Errungenschaften der medizinischen Beobachtung und Forschung das Suchen nach wohlcharakterisierten, mit bestimmten Formen und Eigenschaften ausgestatteten Mikroorganismen in das richtige Bett geleitet wäre, so ist das ein Irrtum. Zunächst waren allerdings die optischen Hilfsmittel und die Methoden der Erkennung und des Nachweises der niedersten Lebewesen nicht ausreichend, um die Arten der bei den verschiedenen Krankheiten gefundenen kleinsten Lebewesen (Spaltpilze) zu trennen. Sodann aber wirkten hemmende Irrlehren ein, die durch die Autorität ihrer Verfechter weite Verbreitung fanden. Es war das in erster Linie die Lehre von der Urzeugung. Nichts hat der Erkenntnis der spezifischen Krankheitsursachen, die aus den oben mitgeteilten klinischen und epidemiologischen Beobachtungen doch

notwendigerweise gefolgert werden mußten, mehr hindernd im Wege gestanden, als die Annahme der Abiogenesis, als deren Konsequenz die Ansicht herrschend wurde, die bei Infektionskrankheiten gefundenen Lebewesen seien die Produkte, nicht die Ursache der Krankheit. Wo die krankhaften Veränderungen an den Zellen sich einstellen, deren Ursachen nach der Ansicht dieser Gelehrten in mystisches Dunkel gehüllt waren, da sollten sich in der Folge durch Ueberzeugung bestimmte Mikroorganismen einfinden.

Man könnte über diese ziemlich lange zurückliegenden Lehren vielleicht überhaupt hinweggehen, wenn derartige Vorstellungen nicht in verschleierter Form auch heute noch zuweilen sich breit zu machen versuchten, wie dies z. B. von den Verfechtern der Lehre des Nosoparasitismus geschieht. Von den Anhängern dieser Lehre werden natürlich nicht durch Urzeugung entstandene Mikroorganismen als ein Faktor der Erkrankung angenommen, sondern spezifische von außen hineingelangende Bakterien. Aber das Gemeinsame und Gefährliche dieser Bestrebungen besteht doch darin, daß hier der direkte, kausale alleinige Zusammenhang der Bakterien mit der Krankheit geleugnet und die Annahme erweckt wird, daß nur da, wo die nicht klar definierten, zum Teil noch unbekannten Krankheitsursachen die Zellen krank gemacht haben, die Mikroorganismen erst einen Boden finden und sich ansiedeln können. Mit so großem Pathos diese Hypothesen verfochten sind, mit so geringen experimentellen Belägen sind sie versehen und bei einer ganzen Anzahl gerade der gefährlichsten Seuchen lassen die Anschauungen der Lehre vom Nosoparasitismus völlig im Stich.

Nachdem die Lehre, daß die Infektionskrankheiten durch kleinste Lebewesen bedingt würden, erst einmal unter den medizinischen Forschern verbreitet war, ließ die Auffindung spezifischer Mikroben bei infektiösen Prozessen nicht lange auf sich warten. Bei verschiedenen Krankheiten, so bei Favus, Pityriasis versicolor, Soor, Trichophytie wurden eigenartige, anscheinend wenigstens ihrem morphologischen Verhalten nach spezifische mikroskopische Pilze gefunden und auch als Ursache dieser Erkrankung deshalb angesehen, weil man sie nur bei diesen Krankheiten, dagegen bei keiner anderen Erkrankung oder bei gesunden Menschen fand. Man fand den Soorpilz bei Soor, den Favuspilz bei Favus usw. Auch für viele Infektionskrankheiten glaubte man die spezifischen Erreger meist in Gestalt von Schimmelpilzen gefunden zu haben, aber vor der Mehrzahl der kritischen Forscher hielten derartige Untersuchungen nicht Stich. Es war vor allen Dingen der geniale Henle, der schon in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts mit zwingender Logik, die später von Koch zum Siege geführt wurde, nachwies, welche Postulate zur Erkennung von spezifischen lebenden Krankheitserregern erfüllt werden müßten; aber spekulativ-naturalistische Betrachtungen hielten die Forschung auch dann noch zurück.

Erst die Entdeckung der Spezifizität gewisser Gärungsvorgänge durch Pasteur brachte die Anschauungen in dieser Richtung weiter. Pasteur fand nämlich in Wiederholung von Versuchen des französischen Chemikers Blondeau, daß bei verschiedenen Gärungsvorgängen, bei denen ganz bestimmte chemische Stoffe und häufig nur diese allein als Endprodukte entstehen, stets nur eine Art von Mikroorganismen vorkommt. Pasteur schloß dies daraus, daß er nur bei Weiterimpfung derjenigen Hefeart, mit der er einmal eine bebestimmte Gärung erzielt hatte, in keimfrei gemachten Flüssigkeiten dieselbe Gärung wieder hervorrufen konnte. Aber trotzdem ähnliche Verhältnisse für die verschiedenen Fäulnisvorgänge von Pasteur wahrscheinlich gemacht waren und verschieden geformte Spaltpilze (Bakterien), deren Studium durch die Botaniker Nägeli, Cohn und Perty bereits sehr gefördert war, als Ursache der Fäulnisvorgänge bekannt waren, war der Beweis, daß wirklich verschiedene Arten von Mikroorganismen als ursächlich für die verschiedenen chemischen Umsetzungsvorgänge anzusehen waren, infolge der Mangelhaftigkeit der damaligen Methoden nur unvollkommen zu erbringen. Immerhin war durch die Untersuchungen von Pasteur und R. Schwann, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, die Lehre von der Urzeugung definitiv erledigt. Aber die Methoden zum Studium der Mikroorganismen waren trotz der Fortschritte, welche Cohn und Perty bereits in dieser Richtung gemacht hatten, noch nicht so weit vorgeschritten, daß man eine exakte Trennung der verschiedenen Arten von Mikroorganismen hätte durchführen können. So konnte es geschehen, daß in jener Zeit (in den 60er Jahren) die Lehre von Halier entstand, daß Hefe-, Schimmelpilze und Bakterien nicht völlig voneinander getrennte Arten, sondern nur verschiedene Formen eines und desselben Mikroorganismus seien, wobei die Form abhängig wäre von dem Ort und Medium, in

dem die Entwickelung der Keime erfolgte. Die Bakterien, speziell die Kokken, sollten nach dieser Auffassung besondere Wuchsformen höherer komplizierter gebauter Pilze sein.

Es konnte nicht ausbleiben, daß diese infolge der Unzuverlässigkeit der damaligen Methoden entstandene Lehre ihren verderblichen Einfluß auch auf die menschliche Pathologie ausübte. Vergeblich wies Cohn darauf hin, daß sich die meisten Bakterien, die bei den Infektionskrankheiten gefunden wurden, ähnlich, aber doch biologisch voneinander verschieden seien. Es wurde von ihm zum Verständnis dieser Dinge das nachher so häufig gebrauchte Beispiel von der bitteren und süßen Mandel angeführt, die sich botanisch und morphologisch durch nichts voneinander unterscheiden. Der einzige Unterschied zwischen beiden Arten besteht darin, daß bei der einen ein Blausäure liefernder Stoff vorhanden ist, bei der anderen nicht.

Aber die Anschauungen über Spezifizität waren durch die eben besprochenen Arbeiten der Botaniker so beeinflußt worden, daß namhafte medizinische Forscher wie Billroth, Hiller u. a. die bei bestimmten Krankheiten, z. B. bei Eiterung gefundenen verschiedenen Spaltpilze, Stäbchen, Kokken usw. nur als besondere Formen, Abkömmlinge der ubiquitären Saltpilze betrachteten, die ihre Form dem Ort der Eiterung und den verschiedenen chemischen (fermentartigen) Ursachen der Eiterung (Zymoïd) anpaßten. In die Billrothsche Auffassung spielten auch Vorstellungen von Urzeugung hinein, wenn Billroth z. B. erklärte, daß überall im gesunden Körper Spaltpilze stets vorhanden seien, welche nach Vorbereitung der Gewebe durch das Entzündung erregende chemische Agens, ein entzündliches Zymoïd, befähigt würden, im Körper sich zu vermehren.

Kochs Arbeiten als Grundlage der Spezifizitätslehre.

Die Erkenntnis, daß die lange Zeit für Kristalle gehaltenen, von Pollender, Davaine und Pasteur bei Milzbrand gefundenen Stäbchen Spaltpilze seien, sowie der konstante Nachweis der so sehr charakteristischen, als besondere Mikroorganismenart sogleich erkannten Recurrensspirochäten bei dem Rückfallfieber durch Obermeier genügte nicht, um die Spezifizitätslehre, die durch die Pockenimpfung und die Beobachtung der Spezifizität der Immunität bei Scharlach und Masern eigentlich schon zu einem festen Dogma logischerweise hätte erhoben werden müssen, zu einem sicheren Allgemeingut der wissenschaftlichen Forschung zu machen. Es fehlten eben die sicheren Methoden, um den schon von Henle aufgestellten Postulaten, die gefundenen Spaltpilze auch als alleinige Ursache der Krankheiten, bei denen sie vorkamen, nachzuweisen, zum Siege zu verhelfen. Dies gelang erst Robert Koch, der damit auch als der eigentliche wissenschaftliche Begründer der Spezifizitätslehre, der Lehre von den wohlcharakterisierten konstanten Arten der Spaltpilze im streng bakteriologischen Sinne, gelten muß. Indem er die festen Nährmedien in die bakteriologische Methodik zur Züchtung der Bakterien einführte, gab er Mittel an die Hand, die Bakterien voneinander zu isolieren, in beliebiger Menge rein, d. h. ohne Beimengung anderer Lebewesen jederzeit außerhalb des Tierkörpers im Reagenzglase zu züchten, ihre biologischen Eigenschaften zu prüfen, ihre Tierpathogenität zu studieren und zu verfolgen, inwieweit konstant eine Bakterienart bei einer Krankheit gefunden wurde, ob nur diese allein vorkam und ob sie auch bei gesunden Menschen gefunden wurde. Die Auffindung von Färbemethoden, die zum Teil zunächst als spezifisch angesehen wurden, erleichterte die Arbeit. Es gelang in der Tat mittels dieser Methoden eine große Menge verschiedenster Arten von Spaltpilzen festzustellen und mit Sicherheit voneinander zu trennen. Auf diese Weise konnte der Ende der 70er Jahre wieder von der Nägelischen

Seite ausgehende Angriff auf die Artverschiedenheit der pathogenen Bakterien und ihre Artunabänderlichkeit mit Hilfe der sicheren bakteriologischen Methodik, die durch die Arbeiten R. Kochs über Milzbrand, Kaninchenseptikämie und die Wundinfektionskrankheiten der Tiere bereits geschaffen war, erfolgreich abgewehrt werden. Ideen, wie sie von Nägeli geäußert sind, daß die Variabilität der Bakterien eine unbegrenzte sei, haben allerdings trotzdem lange in den Geistern gespukt. Obgleich es an überzeugenden experimentellen Beweisen fehlte, stellte Nägeli doch den Satz auf: „Die gleiche Species nimmt im Verlaufe der Generation abwechselnd verschiedene morphologisch und physiologisch ungleiche Formen an, welche im Laufe von Jahren und Jahrzehnten bald die Säuerung der Milch, bald die Buttersäurebildung im Sauerkraut, bald das Langwerden des Weins, bald die Fäulnis der Eiweißstoffe, bald die Zersetzung des Harnstoffs, bald die Rotfärbung stärkemehlhaltiger Nahrungsstoffe bewirken und bald Diphtherie, bald Typhus, bald rekurrierendes Fieber, bald Cholera, bald Wechselfieber erzeugen.“ In Verfolgung dieser Ideen ist dann der Versuch gemacht worden, zu beweisen, daß man den in der Natur weitverbreiteten, für alle Tiere völlig harmlosen saprophyten Heubacillus durch akkommodative Züchtung unter besonderen Verhältnissen in einen für Tiere höchst gefährlichen Krankheitserreger, den Milzbrandbacillus, umzüchten könne. Diese Annahme hat sich allerdings später als Irrtum herausgestellt und ist von allen Seiten fallen gelassen worden.

Mit den Arbeiten R. Kochs, welche mit den von ihm geschaffenen neuen Methoden zur Auffindung einer ganzen Anzahl voneinander leicht durch morphologische und biologische Merkmale zu trennender, wohlcharakterisierter Spaltpilze als Ursache verschiedener Krankheiten geführt hatten, war endlich ein gewisser Abschluß in dem Streit um die Spezifizität der Spaltpilzarten zunächst erzielt. Die in vielen Generationen fortgezüchteten Krankheitserreger, z. B. die Tuberkelbacillen, behielten nicht nur ihre Wachstumseigenart und färberischen Eigenschaften, sondern auch ihre spezifische Wirkung auf den Tierkörper im Tierversuch konstant bei. Die Bacillen, welche alle Eigenschaften des Tuberkelbacillen zeigten, wurden nur bei Krankheitsprozessen der Tiere und des Menschen gefunden, die sich als tuberkulöser Natur auch in ihrem sonstigen klinischen oder pathologisch-anatomischen Verhalten erwiesen, nicht aber bei beliebigen Erkrankungen.

Bakteriengifte und die Spezifizität.

Eine Bestätigung der strengen Spezifizitätslehre und eine Erweiterung unserer Kenntnisse, worin wir das Wesen der spezifischen Wirksamkeit bei einzelnen Mikroorganismen zu suchen haben, haben die Arbeiten R. Kochs, welche zur Auffindung des Tuberkulins führten (Deutsche med. Wochenschr., 1890), gebracht. Dieses aus den Kulturen des Tuberkelbacillus hergestellte Präparat hat, wie bekannt, eine ganz eigenartige Wirkung auf tuberkulöse Prozesse und die mit ihnen behafteten Individuen. Während Menschen oder Tiere, die völlig frei von irgendwelchen tuberkulösen Veränderungen sind und deshalb auch keine Tuberkelbacillen in ihren Geweben haben, nach

subkutaner Einspritzung des Tuberkulins erst bei Verwendung großer Mengen (eines oder mehrerer Dezigramme) mit Allgemeinerscheinungen, die sich in Temperatursteigerung und Abgeschlagenheit äußern können, reagieren, sind tuberkulöse Menschen oder Tiere für die subkutane Einverleibung allerkleinster Mengen (Bruchteile eines Milligramms oder weniger Milligramme) des Tuberkulins sehr empfindlich und zeigen darnach konstant allgemeine und lokale Reaktionserscheinungen, die oft sehr stürmisch verlaufen können. Die lokalen Erscheinungen kann man am besten bei der Hauttuberkulose, dem Lupus, verfolgen. Dort sieht man, wie infolge der Tuberkulininjektion das infizierte Gewebe stark gerötet wird; die Tuberkelknötchen treten stärker hervor, es kommt zur Abscheidung seröser Massen, die bis zur Nekrotisierung von tuberkulösem Gewebe mit nachfolgender Abstoßung desselben fortschreiten kann. Aber diese starke Wirkung des Tuberkulins, die selbst nach kleinen Dosen, Bruchteilen eines Milligrammes, auftreten kann, erstreckt sich nur auf tuberkulöse Prozesse. Bei Tuberkulose der inneren Organe, namentlich der Lungen, tiefliegender Drüsen, der serösen Häute usw. tritt die Lokalreaktion nicht so sehr in den Vordergrund wie bei Lupus. Hier springt die allgemeine Reaktion mehr in die Augen, die sich in Fieber, verstärktem Auswurf, Schweißausbruch, starker Abgeschlagenheit äußern kann. Auf die Einzelheiten dieser Phänomene soll hier ebensowenig eingegangen werden, wie auf die klinische Bedeutung. Für unsere Zwecke ist es indessen wichtig, zu betonen, daß das Tuberkulin, wie vieltausendfache Erfahrung gezeigt hat, bei richtiger Anwendung, die sich namentlich auf die Dosierung bezieht, weder bei gesunden, noch bei Menschen oder Tieren, die an anderen Krankheiten leiden, derartige Wirkungen entfaltet. Es dient daher mit Recht als ein spezifisches Diagnosticum für das Vorhandensein von pathologischen Prozessen, die durch Tuberkelbacillen verursacht sind. Es ist das feinste Reagens auf lebende Tuberkelbacillen im tierischen Gewebe, welches wir besitzen, ein spezifisches Gift, denn es wirkt auf chronische Krankheitsprozesse, die durch andere Bakterien, z. B. Leprabacillen, hervorgerufen sind, gar nicht oder nicht entfernt in dem Maße ein wie auf tuberkulöse.

Das Tuberkulin ist als eine Lösung bestimmter chemischer, und zwar eiweißartiger Stoffe aufzufassen, die von den Tuberkelbacillen stammen und, sei es durch Sekretion aus den Bacillen, sei es durch Auslaugung der Bacillenleiber in die Nährflüssigkeit, aus der das Tuberkulin gewonnen wird, gelangen. Diese Stoffe, deren Reindarstellung noch nicht gelungen ist, sind nur aus den Tuberkulosekulturen zu gewinnen. Sie sind bisher weder aus Kulturen anderer Bakterien, noch aus anderen Eiweißsubstanzen hergestellt worden. Sie geben also ein Beispiel für die Spezifizität des Chemismus der Bakterien, dem die Giftstoffe ihre Entstehung verdanken.

Damit ist die Wirkung der spezifischen Mikrobengifte auf gesunde Individuen berührt. Die Gifte der Infektionserreger sind zum Teil spezifischer, zum Teil unspezifischer Natur. Was die letzteren betrifft, so gibt es eine ganze Anzahl nicht artspezifischer Körper, die in den meisten pathogenen Bakterien vorhanden sind. Spezifisch sind alle Gifte und Bestandteile der Mikrobenzellen, die antigen wirken und damit zur Erzeugung von Antikörpern oder von

Anaphylaxie geeignet sind. Hierher gehören die echten Bakterientoxine, deren Wirkung auf den tierischen Organismus vielfach durchaus spezifisch ist (Beispiel: Tetanus) (s. Pick, Biochemie der Antigene, Sachs, Experimentelle Diagnostik). Zu den nichtspezifischen Körpern gehören z. B. die Bakterienproteine Buchners. Diese eiweißartigen Stoffe sind in allen Bakterien enthalten, aber nicht in gleicher Menge. Sie stellen ein quantitativ verschiedenes Gemenge von Körpern dar. Aber die Menge bestimmter Proteine kann für eine Bakterienart spezifisch sein. Die Proteine haben mehrere biologisch wichtige Eigenschaften, denen allerdings jede Spezifizität fehlt; sie lösen z. B. vielfach chemotaktische Vorgänge bezüglich der Leukocyten aus, sie erzeugen Fieber und Entzündung. Da die Proteine in den Bakterienleibern enthalten sind, in denen auch die spezifischen Endotoxine anzutreffen sind, so ist eine Trennung der spezifischen und nichtspezifischen Wirkungen der Bakteriengifte vielfach nicht möglich.

Bei der Reingewinnung der Gifte werden vielfach sekundäre, d. h. durch chemische Umwandlung gewonnene Stoffe erhalten, die mit den primären Giften nicht identisch sind. Hierher gehören z. B. das Pyrotoxin Centannis, das Sepsin von Schmiedeberg, Faust & Bergmann. Es ist die Frage auch noch nicht entschieden, ob die Fieber und Entzündung erregenden Gifte überhaupt direkt, d. h. ohne Umwandlung seitens der Fermente des infizierten Körpers giftig sind. Die neueren Untersuchungen über Anaphylaxie, auf die noch näher vom Standpunkte der Spezifizität in anderer Richtung eingegangen werden muß, sprechen jedenfalls gegen die Annahme präformierter Fieber- und Entzündungsgifte.

Die Bedeutung der Aggressine für die Lehre von der Spezifizität der Infektionserreger.

Es liegt nun ferner nahe, zu fragen, ob die spezifisch infektiöse Wirkung der pathogenen Bakterien auf der Bildung spezifischer Giftstoffe im Tierkörper beruht, und weshalb unter den vielen Arten von Mikroorganismen, die es gibt, nur so wenige für Menschen und Tiere pathogen sind, d. h. die Fähigkeit besitzen, in die Gewebe des Tierkörpers einzudringen, sich dort zu vermehren und infektiöse Prozesse einzuleiten, welche den Tod des Organismus herbeiführen. Das infektiöse Verhalten mancher Bakterienarten für eine oder mehrere Tierspecies ist direkt ein spezifisches Merkmal, dem differential-diagnostische Bedeutung innewohnt. Bei manchen Bakterienarten ist die Fähigkeit, Gifte im lebenden Körper zu bilden bzw. abzugeben, die Ursache für ihr pathogenes bzw. infektiöses Verhalten, z. B. beim Tetanusbacillus. Aber es darf daraus nicht gefolgert werden, daß die spezifische Eigenschaft, infektiös zu sein, mit der Fähigkeit der Bakterien, spezifische Gifte zu erzeugen, sich immer und ohne weiteres identifizieren läßt. Denn wir sehen, daß Bakterien die Eigenschaft, infektiös zu sein, verlieren können und doch die Fähigkeit behalten, Gifte in künstlichen Nährböden zu erzeugen, wie umgekehrt Bakterien, die sehr wenig toxisch sind, sehr infektiös sein können.

Verschiedene Forscher, so vor allem Kruse und Bail, stehen auf dem Standpunkte, daß die pathogenen, im besonderen die

sehr infektiösen Mikroorganismen im Körper des Menschen oder der Tiere, die sie zu infizieren vermögen, besondere Stoffe entfalten, die von den in künstlichen Kulturen erzeugten Giftstoffen verschieden sein sollten. Die Fähigkeit, spezifische Infektionen zu erzeugen, wäre nach dieser Lehre also an besondere Stoffe gebunden, die Kruse mit dem Namen Lysine belegt, Bail als Aggressine bezeichnet hat. Wenn sich diese Stoffe, mit denen die Bakterien befähigt sein sollen, die bakterienfeindlichen Kräfte des Organismus zu überwinden, experimentell nachweisen ließen, so hätten wir in ihnen also ein weiteres Kriterium der Spezifizität der pathogenen Mikroben, und der Abgrenzung der pathogenen von den saprophytischen Mikroorganismen. Bail teilte auf Grund dieser Anschauung die pathogenen Mikroben in zwei Klassen ein: die Voll- oder Ganzparasiten und die Halbparasiten. Die ersteren können Aggressine bilden, wirken deshalb in kleinsten Dosen infektiös und verbreiten sich auch in alle Organe, ja sie können sich schließlich im Blute vermehren: zu ihnen gehören alle Septikämieerreger und die hoch infektiösen Bakterien und Protozoen. Die Halbparasiten dagegen bilden nur wenig Aggressine und können sich deshalb nur dann im lebenden Körper vermehren, wenn sie in größeren Mengen in ihm einverleibt werden.

Die Experimente, die Bail zur Aufstellung seiner Aggressintheorie geführt haben, sind zweifellos richtig. Sie sind mehrfach bestätigt. Aber die Deutung der Versuche kann in ganz anderer Weise geschehen, als es Bail tat. Mit Rücksicht auf die Bedeutung, die Bails Versuche für die Lehre von der Spezifizität haben könnten, wenn sie sich nur in Bails Sinne deuten ließen, also seien kurz die drei wichtigsten Versuche von Bail skizziert.

Das erste, vielfach als Fundamentalversuch bezeichnete Experiment besteht darin, daß zunächst Peritonealexsudat von Tieren, die einer Infektion, z. B. mit Choleravibrionen erlegen sind, von den darin enthaltenen Vibrionen mittelst Filtration befreit werden. Das klare Filtrat enthält die gesuchten Aggressine. Zu ihrem Nachweise werden kleine, nicht tödliche Dosen der Bakterien mit den Aggressinen in einer solchen Menge, die an sich unschädlich ist, Tieren einverleibt. Die Aggressine äußern ihre Wirkung nun dadurch, daß sie die untertödliche Dosis der Bakterien in eine tödliche verwandeln. Letztere vermehren sich, nachdem die Angriffskräfte des Organismus lahm gelegt sind, rasch und ungehemmt und erzeugen selbst, nachdem sie eine bestimmte Menge erreicht haben, Aggressine. Die zweite experimentelle Stütze der Aggressintheorie soll in der wichtigen Tatsache bestehen, daß sich mit Hilfe der in oben gekennzeichneter Weise hergestellten Aggressine eine Immunität gegenüber Infektionserregern, Vollparasiten, erzeugen läßt, die mit abgetöteten Bakterien nicht erzielt werden kann. Es würden demnach die Aggressine die wahre antiinfektiöse Immunität bedingen, nicht die Bakteriolysine. Als drittes Beweismoment führt Bail zur Begründung seiner Theorien die Beobachtung an, daß bakterizides Serum im Tierkörper, z. B. gegenüber Choleravibrionen und Typhusbakterien, keine bakteriolytische Wirksamkeit entfaltet, sobald gleichzeitig mit den Bakterien Aggressine einverleibt werden. Der Grund für diese Erscheinung soll darin zu suchen sein, daß die Phagocyten durch die Aggressine gelähmt werden und deshalb die Bakterien und Bakteriengifte nicht zerstören können. Die Bakteriolysine sind eben Giften gegenüber nicht wirksam. Die Annahme, daß die Phagocyten die Bakteriengifte zerstören, ist übrigens rein hypothetisch.

Der Nachweis, daß die Aggressine ganz neue, von den bisher in Bakterienkulturen nachgewiesenen Stoffen verschiedene Körper seien, ist keineswegs einwandfrei erbracht. Durch die mehrfach bestätigten Versuche von Wassermann, Citron, Pfeiffer, Friedberger und Dörr ist sichergestellt, daß die gleichen Wirkungen, wie sie Bail nur mit den im Tierkörper entstandenen „natürlichen Aggressinen“ erhielt, auch mit den im Reagenzglase extra-

hierten Bakteriengiftstoffen zu erzielen sind. Ja, SAUERBECK zeigte, daß auch tote, in der Form erhaltene Bakterien bei geeigneter Versuchsanordnung die Aggressine der „Halbparasiten" ersetzen können. Es ließ sich ferner zeigen, daß die Wirkung der natürlichen, d. h. im Tierkörper hergestellten Aggressine nicht parallel ging mit der Virulenz der Infektionserreger, was doch der Fall sein müßte, wenn die Aggressine das wesentliche für die Virulenz und Infektiösität wären, wie BAIL annimmt. Es liegt die Annahme sehr nahe, daß die Aggressine keine neuen Körper sind, sondern nichts weiter darstellen, als die wohlbekannten Endotoxine der Bakterien. Auch mit diesen lassen sich alle von BAIL als Wirkung der ihrer Natur nach angeblich noch unbekannten, nur im Tier- und Menschenkörper gebildeten Angriffsstoffe gedeuteten Erscheinungen auslösen.

Wenn sonach die „Aggressine" als neue, nur im Tierkörper erzeugte Stoffe, die eine Erklärung für die spezifische Virulenz und spezifische Infektiosität der pathogenen Mikroben geben, nicht anerkannt werden können, so ist doch damit das Vorkommen spezifischer Gifte, die zugleich die spezifische pathogene Wirkung (Virulenz und Infektiosität der Infektionserreger) erklären, bekräftigt worden.

In engem Zusammenhang mit der Frage der Spezifizität steht diejenige der Pathogenität und damit wieder die von der Variabilität der Arten. Man hat angenommen, daß die spezifische Eigenschaft gewisser Bakterienarten, infektiös zu sein, — eine Eigenschaft, die unter den zahllosen Arten von Bakterien nur einer ganz verschwindend kleinen Anzahl zukommt — auf eine Anpassung dieser wenigen Arten an den Tierkörper, für den sie pathogene Eigenschaften besitzen, zurückzuführen sei. Aber zunächst muß man feststellen, daß es bisher noch nicht gelungen ist, harmlose Saprophyten durch dauernde Züchtung im Tierkörper und Uebertragung von Tier zu Tier, z. B. vermittelst der sogenannten Passagen, zu infektiösen Krankheitserregern heranzuzüchten. Derartige Versuche sind aber gemacht worden, z. B. zur Widerlegung der Angaben über die gelungene Umzüchtung des Heubacillus in den Milzbrandbacillus. Zwar ist es möglich, bei Anwendung von massiven Dosen und geeigneter Einverleibung, Tiere auch mit den harmlosen Saprophyten zu töten, z. B. Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion großer Mengen von Heubacillen. Aber nie ist es bisher gelungen, Saprophyten, wie z. B. die Heubacillen, so durch Tierpassagen oder auf andere Weise umzuzüchten oder anzupassen, daß sie spontan infektiöse Eigenschaften für eine Tierart annehmen und nun auch ohne weiteres Zutun diese Eigenschaften unter verschiedenen äußeren Bedingungen weiter bewahren, wie es die Erreger der endemischen und epidemischen Infektionskrankheiten, die eigentlichen pathogenen Mikroorganismen im engeren Sinne, durch Jahrhunderte trotz aller Versuche getan haben, durch Aenderung der äußeren Bedingungen ihnen ihre Eigenschaft zu nehmen, Menschen und Tiere in der spezifischen Weise krank zu machen. Da nun aber viele echte Infektionserreger als Saprophyten außerhalb des menschlichen Körpers leben und sich vermehren können, ohne im mindesten ihre infektiösen Eigenschaften zu verlieren, so haben wir in dieser spezifischen Eigenschaft, infektiös zu sein, also keine ontogenetisch erworbene, sondern eine in vielleicht jahrtausendjährigem Entwickelungsgang phylogenetiisch entstandene vor uns. Für die Ursache dieser Erscheinung haben wir bis jetzt noch keine genügende Erklärung, aber aus dieser Tatsache wird es verständlich, daß einige Krankheiten, als deren Ursache wir heute Bakterien kennen gelernt haben, vor Jahrhunderten und Jahrtausenden, so weit es uns bekannt ist, wie z. B. der Aussatz, ihre pathogenetischen wie biologischen Eigenschaften bewahrt haben, was aus dem klinischen Verlaufe und der Epidemiologie dieser Krankheiten zu schließen ist.

Die Verhältnisse drohten eine Zeitlang sich um so verwickelter zu gestalten, als im Laufe der Zeit dank der überaus fleißigen Untersuchungen der Bakteriologen am kranken Menschen, namentlich mit Hilfe des Tierversuchs, einige wichtige Tatsachen gefunden waren, die scheinbar der Spezifizitätslehre der Bakterien widersprachen. Einmal hatte man die Erreger verschiedener Krank-

heiten, z. B. Diphtheriebacillen, Cholerabakterien, Streptokokken usw. im Körper bzw. in den Körperhöhlen, Sekreten anscheinend ganz gesunder Menschen gefunden. Zweitens hatten die Prüfungen der aus den Krankheitsprodukten isolierten Erreger mittelst Tierversuch ergeben, daß die Pathogenität der Bakterien keineswegs eine konstante Größe, sondern großen Schwankungen unterworfen sei. Diese Schwankungen können tatsächlich so weit gehen, daß die aus Krankheitsprodukten reingezüchteten Bakterien zuweilen für Versuchstiere bei experimenteller Prüfung so gut wie gar nicht pathogen sind. Wir wissen jetzt, daß das Vorkommen von pathogenen Bakterien bei Gesunden, ohne daß die Träger solcher Infektionserreger zu erkranken brauchen, durch die natürliche Immunität, durch Resistenz und mangelnde Disposition der betreffenden Individuen erklärt werden können. Und die Virulenzschwankungen pathogener Bakterien sind in neuerer Zeit bereits zu eingehend studiert, um als Grund gegen die Spezifizität eines Krankheitserregers angeführt werden zu können. Man kann eben heute infektiöse Eigenschaften eines Bakteriums und einen bestimmten Virulenzgrad oder eine Pathogenität für bestimmte Tierarten nicht mehr als alleinige differential-diagnostische Merkmale von entscheidender Bedeutung auffassen, nachdem man durch die spezifischen Immunitätsreaktionen und Serum-Differenzierungsverfahren (Agglutinine, Bakteriolysine, Antitoxine) in der Lage ist, zu zeigen, daß Virulenz und Pathogenität den spezifischen Bakterien vorübergehend oder dauernd verloren gehen können, ohne daß diese ihre spezifischen Affinitäten (Chemismus) ändern. Für diesen spezifischen Chemismus ist aber die Immunität (Antigen- oder Serumreaktion) das feinste Reagens, nicht die pathogene Wirkung als solche, bzw. die Fähigkeit, infektiöse Prozesse zu erzeugen. Diese letztere ist großen Schwankungen unterlegen (Virulenzschwankungen), sie kann vorübergehend, ja dauernd verschwinden, während die Fähigkeit z. B. ein spezifisch-bakteriolytisches oder spezifisch-agglutinierendes Serum zu erzeugen, bei denselben Bakterien erhalten ist, die ihre Giftigkeit oder Infektiosität verloren haben.

Immunität und Spezifizität.

Wenn wir in dem Tuberkulin einen Beweis haben, wie die spezifischen Stoffwechselprodukte und Gifte eines Mikroorganismus spezifisch bei tuberkulösen Menschen oder Tieren auf die Krankheit einwirken, welche durch den gleichen Organismus im Tierkörper bzw. beim Menschen hervorgerufen wird, so haben wir einen weiteren exakten Beweis für die Spezifizität der Bakteriengifte und damit der Bakterien überhaupt durch die Ergebnisse der Immunitätsforschung erhalten. Die darauf bezüglichen Untersuchungen, die durch Behrings Entdeckung der Antitoxine einen neuen Impuls erhielten, setzten ein mit den Pasteurschen Arbeiten über die künstliche Immunisierung mit Hilfe von Vaccins, d. h. des Milzbrandes und der Hühnercholerabakterien. Es zeigte sich, daß diese Immunisierungsprozesse, wenn sie den ihnen unterworfenen Tieren einen Schutz verliehen hatten, nur gegen diese eine Krankheit, nicht aber gegen andere schützen. Diese grundlegenden Arbeiten von L. Pasteur bereiteten das experimentelle Studium der aktiven Immunisierungsmethoden vor, wie es von R. Pfeiffer, Brieger, C. Fränkel, Wassermann, Verf. u. a. in den 90er Jahren durchgeführt wurde. Ebenso grundlegend wie Pasteurs Arbeiten für die aktive, wurden diejenigen von E. Behring für die passive Immunität und die bei ihr nachgewiesenen Antikörper, die Antitoxine, Agglutinine, Bakteriolysine, Bakteriotropine (siehe den Abschnitt Kolle: Aktive Immunität, Bd. I, sowie die Kapitel Immunisierungsmethoden von Ficker und die Kapitel 2—8 des Bandes II). E. Behring zeigte mit der Entdeckung des Diphtherie-Antitoxins, daß die von den Diphtheriebacillen erzeugten Gifte so spezifische sind, daß sie nur durch das Diphtherie-Antitoxin gebunden werden können, und umgekehrt, daß Diphtherie-Antitoxin durch nichts nach-

gewiesen werden kann, als durch die spezifische Affinität zum Diphtheriegift (monotrope Affinität Ehrlichs). Durch kein anderes chemisches oder physikalisches Hilfsmittel läßt sich in der Tat erkennen, ob eine Flüssigkeit Diphtherie-Antitoxin enthält, als durch den biologischen Nachweis, daß diese Flüssigkeit, wenn sie mit Diphtheriegift im Vielfachen der tödlichen Dosis im Reagenzglas gemischt und dann dem Tierkörper einverleibt wird, das Tier vor der Vergiftung schützt, d. h. also das Gift paralysiert. Das gleiche, was für das Diphtheriegift gilt, gilt auch für das Tetanusgift und das dazu gehörige Tetanus-Antitoxin. Das Diphtherie- und Tetanusserum wirken auf andere Gifte nicht mehr und nicht weniger ein als jedes normale Tierserum. Der lebende Tierkörper ist, wie auch diese Versuche beweisen, das feinste Reagens für die Gifte und für den Nachweis der Spezifizität dieser Gifte. Er reagiert bei Einverleibung der Gifte, wie das bei der Immunisierung von Tieren mit Toxinen zum Zwecke der Antitoxingewinnung beobachtet wird, in ganz bestimmter und gesetzmäßiger Weise, und zwar nicht nur auf Einverleibung der von Bakterien stammenden Gifte, sondern, wie die klassischen Untersuchungen von Ehrlich gezeigt haben, auch auf Einverleibung pflanzlicher Gifte wie des Ricins und Abrins. Es tritt daraufhin im Tierkörper die Bildung der spezifischen Gegengifte auf, mittelst deren wieder der Nachweis von den zugehörigen Giften im Tierversuch möglich ist. Alle Toxine, die zur Bildung von Antitoxinen führen, sind spezifische Antigene. Denn nur die Gifte, mittels deren das Serum gewonnen ist, werden durch das im Serum der immunisierten Tiere enthaltene Antitoxin gebunden, unschädlich gemacht. Wie bekannt, erfolgt diese Bindung auch noch beim vergifteten Tier und Menschen, was als Heilwirkung bezeichnet wird. Auch vor der Vergiftung schützt das Antitoxin, wenn es den Tieren vorher injiziert wird. Auch hier ist die Wirkung der passiven Antitoxin-Immunität streng spezifisch, die chemischen Beziehungen zwischen Toxinen und Antitoxinen sind monotrop (Ehrlich).

Ein wesentlicher Schritt vorwärts in der experimentellen Beweisführung für die strenge Spezifizität der Arten waren die auf den Grundlagen der Arbeiten von Edward Jenner, Louis Pasteur, Robert Koch, Behring entstandenen aktiven und passiven Immunisierungsversuche von R. Pfeiffer & Kolle, C. Fränkel, Behring, Wassermann, Verf. u. a., Untersuchungen, die zur Auffindung der spezifischen Bakteriolysine durch R. Pfeiffer und der spezifischen Agglutinine durch Gruber & Durham, R. Pfeiffer & Kolle, der Bakteriotropine durch Wright & Neufeld, sowie der Präzipitine durch Kraus & Tsistowitsch führten. Es würde zu weit führen, die historische Entwickelung dieser Forschungen darzustellen, an deren grundlegendem Ausbau neben R. Pfeiffer, Bordet, Sobernheim, Metschnikoff, C. Fränkel, Löffler, Abel, Paltauf, Wassermann, die zuerst diese Probleme bearbeiteten, später eine große Anzahl von Bakteriologen teilgenommen haben. Hier als im Rahmen einer allgemeinen Uebersicht der wichtigsten Tatsachen kann nur der gröbere Umriß der Spezifizitätsfrage nach diesen Gesichtspunkten skizziert werden. Die Details, die theoretischen Erklärungen, die zu einer Erörterung der heuristisch sehr wertvollen Seitenkettentheorie Ehrlichs führen würden, gehören

zum weitaus größten Teile in die spezielle Immunitätslehre (siehe die einschlägigen Kapitel dieses Bandes und von Band II).

Spezifizität der experimentellen aktiven Immunität.

Diese Untersuchungen nahmen ihren Ausgangspunkt von Versuchen über die aktive Cholera-Immunität. Schon bald nach der Entdeckung des Choleravibrio waren teils im Wasser, teils aus Faeces Vibrionen isoliert worden, welche eine große Aehnlichkeit mit den Choleravibrionen hatten. Es gelang allerdings fast immer mit Hilfe von Züchtungsverfahren, chemischen Reaktionen oder aus dem Verhalten der Tierpathogenität wie z. B. bei dem Vibrio Metschnikoff, festzustellen, daß diese Vibrionen mit den echten Choleravibrionen nicht identisch waren. Als man aber später die Peptonmethode, das spezifische Anreicherungsverfahren für Vibrionen kennen gelernt hatte, mit welchem es gelingt, auch ganz vereinzelte Vibrionen selbst aus größeren Mengen von Wasser herauszuzüchten, da wuchs die Zahl der auf diese Weise isolierten Kommabacillen zusehends, welche zum Teil eine solche Aehnlichkeit mit den Choleravibrionen in ihrem morphologischen, kulturellen und im tierpathogenen Verhalten zeigten, daß selbst der Geübte nur mit größter Schwierigkeit, wenn überhaupt, z. B. bei den aus verdächtigen Wasserproben isolierten Kommabacillen, sagen konnte, ob es sich um Cholerabakterien handelte oder nicht. Diese Vibrionen zeigten nicht nur ein sehr ähnliches Wachstum auf der Gelatineplatte, sie gaben auch die Cholerarotreaktion und zeigten zum Teil ein absolut gleiches tierpathogenes Verhalten. Viele derselben konnten allerdings auch dann noch z. B. durch die Eigenschaft, im Dunkeln zu leuchten, als von den Choleravibrionen verschieden durch das biologische Verhalten unter verschiedenen Züchtungsbedingungen nachgewiesen werden. Aber für die Differenzierung einer großen Anzahl war es von aktueller Bedeutung, ein absolut zuverlässiges und eindeutiges Verfahren der Differenzierung zu finden. Es lag nahe, hier zunächst an die aktive Immunität zu denken. In der Tat wurde dieser Weg beschritten. Es wurden Meerschweinchen mit Einspritzung von abgetöteten bzw. lebenden Choleravibrionen vorbehandelt und dann diese Tiere durch intraperitoneale Infektion mit lebenden Choleravibrionen einerseits und zur Kontrolle andere nicht behandelte Tiere mit den zu prüfenden Tieren infiziert. Pfeiffer & Issaeff gelang es zuerst, so nachzuweisen, daß diejenigen Meerschweinchen, welche hoch genug immunisiert sind, nur gegen diejenige Vibrionenart, mit der sie aktiv vorbehandelt waren, sich bei der Infektion mit der sicher tödlichen Dosis geschützt zeigen. Es schienen hier also dieselben Verhältnisse vorzuliegen, wie sie sich bei der Antitoxingewinnung für die Toxine herausgestellt hatten, indem die Tiere nur gegen das Gift, mit dem sie vorbehandelt waren, sich resistent zeigten. Zwar wurden von Sobernheim und Fränkel u. a. Einwürfe erhoben gegen diese Versuche. Diese Autoren suchten zu beweisen, daß z. B. die mit Cholerabakterien vorbehandelten Meerschweinchen auch gegen andere ihnen nahe stehende Vibrionen, welche mit den echten Cholerabakterien nicht zu identifizieren sind, geschützt waren. Es stellte sich aber heraus, daß diese Versuche nicht ganz einwandsfrei waren. Die Tiere waren von den genannten Forschern zum Teil nicht hoch genug im-

munisiert und zu früh nach der letzten Einspritzung der Immunisierungsdosis infiziert worden. Wie zahlreiche Versuche von PFEIFFER & ISSAEFF dargetan haben, hat diese späterhin allgemein als Resistenz bezeichnete Erscheinung indessen mit der echten Immunität nichts zu tun. PFEIFFER & ISSAEFF fanden, daß auch nach Einspritzung von Bouillon, von Serum, von Harn die Tiere, wenn sie wenige Tage nach der Injektion dieser Flüssigkeiten intraperitoneal mit Bakterien infiziert werden, nicht erkrankten, während die unbehandelten Kontrollen sterben. Sobald man indessen längere Zeit, mindestens 8—10 Tage, mit der Infektion wartet, gehen die mit solchen Flüssigkeiten vorbehandelten Tiere auch wie die Kontrollen ein. Und in ganz analoger Weise war auch die nach Einspritzung z. B. von Choleravibrionen beobachtete scheinbare Immunität gegen choleraähnliche Vibrionen, die aus Wasser isoliert waren, nur als eine Resistenzerscheinung aufzufassen, die nicht spezifisch ist und durch verschiedene tierische Flüssigkeiten, ja sogar durch gewöhnliche Nährbouillon hervorgebracht werden kann. Sobald man nur längere Zeit nach der Einspritzung einer Immunisierungsdosis wartet, ist stets ein gesetzmäßiges Verhalten bei der aktiven Immunisierung im Sinne einer bisher unbekannten strengen Spezifizität auch bei Verwendung der biologisch so nahe zusammengehörigen Vibrionenarten festzustellen gewesen. Bei zahlreichen Versuchen, die zur Nachprüfung von den verschiedensten Seiten, so z. B. später von SOBERNHEIM, FRÄNKEL, DUNBAR u. a. unternommen wurden, hat sich herausgestellt, daß bei der aktiven Immunisierung mit lebenden und abgetöteten Vibrionen ein Gesetz strenger Spezifizität, das eine Differenzierung der Bakterien von den nächsten verwandten Arten ermöglicht, sich nachweisen läßt. Die gleiche Bedeutung wie für die Differenzierung der Vibrionen mußten derartige Versuche für die Trennung des Typhusbacillus von den typhusähnlichen Bakterien besitzen. Schon bald nach der Entdeckung des Typhusbacillus hatte man zahlreiche Bakterien aufgefunden, welche eine große Aehnlichkeit mit dem Typhusbacillus besaßen. Es wurde zwar eine große Anzahl von chemischen Reaktionen und kulturellen Merkmalen auf Nährboden mit verschiedenen Zusätzen angegeben (Lackmusagar, Lackmusmolke, Jodkali-Gelatine, Milch, Karbolsäure-Gelatine etc.), mittelst deren die Differenzierung des KOCH-GAFFKYschen Bacillus von den typhusähnlichen Bakterien ermöglicht werden sollte. Wenn nun derartige Differenzierungsmethoden auch für die Praxis viel leisteten, so war es doch für die ganze Typhusätiologie von Wichtigkeit, ein absolut zuverlässiges Differenzierungsverfahren zu besitzen, bei welchem alle Fehlerquellen mehr vermieden werden konnten, als dies bei den Züchtungsverfahren usw. möglich ist. Da der Typhusbacillus auch nur bis zu einem gewissen Grade, z. B. vorwiegend bei intraperitonealer Injektion, tierpathogene Eigenschaften zeigt, und andererseits nicht unerhebliche Unterschiede in der Virulenz vorkommen, die der Virulenz von verschiedenen dem Typhus ähnlichen Arten für Meerschweinchen nicht nachsteht, so war gerade für den unumstößlichen Nachweis der Artverschiedenheit des KOCH-GAFFKYschen Bacillus diese Frage von großer Bedeutung. Durch die Untersuchungen von PFEIFFER & KOLLE, WASSERMANN, LÖFFLER, ABEL, DUNBAR wurde bewiesen, daß in der Tat mit Hilfe der aktiven Immunisierung bei Meerschweinchen sich das gleiche Er-

gebnis wie bei der aktiven Immunisierung mit Cholerabakterien zeigte. Wenn man verschiedene Tiere mit Typhus, dem gewöhnlichen im Darm vorkommenden Bacterium coli, mit dem Bacillus faecalis alcaligenes und typhusähnlichen Bakterien, z. B. aus Wasser stammenden, zunächst mit abgetöteten Kulturen subkutan vorbehandelt und dann drei bis vier Wochen nach der letzten Immunisierungsdosis mit einem Mehrfachen der tödlichen Dosis der verschiedenen lebenden Bakterien wechselseitig prüft, so zeigt sich hier, daß nur die mit Typhus z. B. behandelten Tiere gegen den Typhusbacillus immunisiert sind, die mit Bacterium coli vorbehandelten gegen das Bacterium coli, nicht aber die mit Typhus immunisierten gegen Bacterium coli und umgekehrt.

Spezifisches Verhalten der Bakteriolysine.

Wenn mit den soeben geschilderten Untersuchungen, die einen großen Aufwand von Kautelen und Zeit erfordert hatten, den theoretischen Anforderungen sicher genügt war, die Spezifizität der experimentellen aktiven Immunisierung und damit der Infektionserreger selbst darzutun, so war es doch notwendig, ein Verfahren zu finden, mittels dessen es leichter und ohne allzu großen Zeitverlust jederzeit möglich war, die Spezifizität der verschiedenen Mikroorganismen festzustellen und auf diese Weise z. B. Typhus- und Cholerabakterien rasch zu identifizieren. Man bedurfte eines derartigen Verfahrens, das zugleich als Differenzierungsverfahren der pathogenen von den nichtpathogenen Bakterien dienen konnte um so mehr, als bei weiteren Forschungen in der Typhus- und der Choleraätiologie sich herausstellte, daß Typhus- und Cholerabakterien je zu einer großen Gruppe von typhus- bzw. choleraähnlichen Mikroorganismen gehörten, die nach Hunderten von Arten zählten. Es wäre sicher nicht möglich gewesen für den Bakteriologen, nach chemischen, morphologischen, oder kulturellen Merkmalen ein System der Differenzierung aufzustellen, während die Differenzierung mittels aktiver Immunisierung zu zeitraubend ist. Ein absolut zuverlässiges Verfahren, das auch für die Praxis brauchbar war, wurde indessen durch die Entdeckung der spezifischen Cholerabakteriolysine seitens R. Pfeiffers für die bakteriologische Diagnostik geliefert. R. Pfeiffer fand, daß das Serum von Tieren, welche mit abgetöteten oder lebenden Cholera-Agarkulturen subkutan in steigenden Dosen vorbehandelt waren, streng spezifische Stoffe enthält, welche mit Cholerabakterien im Reagenzglase gemischt, nach Injektion dieser Mischung in das Peritoneum von Meerschweinchen die Cholerabakterien unter Kügelchenbildung, die unter dem Mikroskop im hängenden Tropfen mit Leichtigkeit zu demonstrieren ist, zur Auflösung bringen. Es genügen Bruchteile eines Milligramms derartigen Serums (wenn man ein hochwertiges Serum zur Verfügung hat), um eine Oese von Cholerabakterien auf diese Weise innerhalb einer Stunde zur Vernichtung und Resorption zu bringen. Choleraähnliche Vibrionen werden bei dieser Versuchsanordnung nicht im mindesten beeinflußt. Sie zeigen weder eine Einbuße an ihrer Beweglichkeit, noch lassen sie Bildung von Kügelchen erkennen. Kurze Zeit nach der Injektion in das Peritoneum fangen sie an, falls sie Tierpathogenität überhaupt besitzen (und solche Vibrionen kommen für die Differenzie-

rung ja nur in Betracht, weil die nicht tierpathogenen Vibrionen sich ja ohne weiteres differenzieren lassen), sich dort zu vermehren und führen den Tod des Tieres innerhalb 8—16 Stunden unter Temperatursturz usw. und genau in der gleichen Weise herbei, wie es die Cholerabakterien bei den nicht mit Choleraserum gleichzeitig behandelten Meerschweinchen tun. In ganz gleicher Weise zeigt das Serum von Tieren, welche mit choleraähnlichen Vibrionen z. B. dem Vibrio Metchnikoffii vorbehandelt sind, spezifisch bakteriolytische Stoffe nur gegenüber dieser Vibrionenart. Auch hier scheint es sich wie bei der Spezifizität der aktiven Immunität und der Entstehung spezifischer Antitoxine um ein allgemeines Grundgesetz der Immunität zu handeln, wie bereits R. Pfeiffer 1896 ausgesprochen hat. Es wurde von R. Pfeiffer & W. Kolle nachgewiesen, daß die gleichen bakteriolytischen Stoffe sich auch bei Tieren erzeugen lassen, wenn man die letzteren mit abgetöteten oder lebenden Typhusbakterien vorbehandelt. Auch hier treten Stoffe auf, welche die Typhusbacillen bei gleichzeitiger Einverleibung mit ihnen in das Peritoneum von Meerschweinchen vernichten. Es genügen ein oder wenige Milligramme eines solchen Serums, um 1 bis 2 Oesen virulenter Typhusbakterien im Peritoneum von Meerschweinchen aufzulösen, während das normale Serum gegenüber den virulenten Typhusbakterien selbst in Dosen von 0,1—0,2—0,5 g bei der gleichen Versuchsanordnung keine Wirkung entfaltet. Die Typhusbakterien werden in ganz ähnlicher Weise wie die Cholerabakterien aufgelöst, sie bilden Involutionsformen und verfallen unter dem Einflusse des Serums bei Auflösung und Resorption im Peritoneum. Das Typhusserum entfaltet diese Wirksamkeit nicht gegenüber den den Typhusbacillen nahe stehenden Bakterienarten. Diese Versuche haben zuerst von Löffler & Abel und später von vielen anderen Seiten, Sobernheim, C. Fränkel, Dunbar u. a. Bestätigung erfahren.

Eine Grundbedingung für die Anstellung derartiger Versuche ist allerdings die Herstellung eines hochwirksamen Serums, bei dem der Titer, d. h. der Grenzwert der Wirksamkeit gegenüber einer Oese lebender hochvirulenter Infektionserreger, in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt, mindestens 1 mg beträgt. Wenn man über ein derartiges Serum verfügt, so kann man ohne weiteres jede Bakterienart, welche Typhus oder Cholera ist, sicher damit erkennen. Es ist nur notwendig, einen Kontrollversuch mit einer entsprechend höheren Dosis normalen Serums anzustellen, um, falls die Kultur überhaupt nach den Vorversuchen sich als tierpathogen erwiesen hat, innerhalb weniger Stunden mit Sicherheit sagen zu können, ob es sich um eine echte Typhuskultur handelt. Nur bei alten Cholera- oder Typhuskulturen, welche lange Zeit im Laboratorium ohne Tierpassagen fortgezüchtet sind und daher ihre Tierpathogenität ganz oder zum großen Teil verloren haben, kann diese Methode der Differenzierung unter Umständen im Stich lassen. Denn derartige Kulturen verfallen zuweilen schon bei Einverleibung kleiner Mengen normalen Serums der Auflösung. Es wird allerdings der Geübte auch in solchen Fällen stets mit Hilfe der genauen Austitrierung, d. h. der Bestimmung der Grenzwerte der Wirksamkeit des normalen Serums einerseits und des spezifischen Tierserums andererseits feststellen können, ob es sich um eine Typhus- bzw. Cholerakultur handelt oder nicht.

Spezifische Wirkung der Agglutinine und Präzipitine.

Gerade für solche Fälle, wie sie soeben erwähnt sind, besitzen wir nun aber ein weiteres Differenzierungsmittel in Stoffen, welche in dem Serum der aktiv hoch immunisierten Tiere auftreten, in den Agglutininen. Die Stoffe, welche bekanntlich zuerst von Gruber, Durham, bei Cholera und Typhus nachgewiesen, dann von Pfeiffer & Kolle als von den bis dahin bekannten Körpern der Immunsera als verschieden erkannt, haben sich als ein ganz vorzügliches Differenzierungsmittel für Kulturen einander ähnlicher Bakterien erwiesen. Die Agglutinine sind Stoffe, welche den Ambozeptoren zweiter Ordnung Ehrlichs nach seiner in der Seitenkettentheorie aufgestellten Nomenklatur entsprechen. (Näheres hierüber wie auch über Bakteriolysine, Antitoxine und Agglutinine, siehe in den einschlägigen Kapiteln II. und III. Bd.) Sie haben mit den bakteriziden (spezifisch bakteriolytischen) Immunstoffen des Serums nichts zu tun, aber sie sind in gleicher Weise wie diese spezifisch. Nur das Serum von Tieren, welche z. B. lange Zeit mit Cholerabakterien vorbehandelt sind, zeigt in Dosen von 1, ja selbst $^1/_{10}$ mg die Eigenschaft, die Choleravibrionen, seien es lebende oder abgetötete, in ihrer Form erhaltene Vibrionen zur Zusammenballung zu bringen. Das normale Serum fast aller Tierarten besitzt in größeren Dosen zwar auch die Eigenschaft, Choleravibrionen, lebend oder abgetötet, zur Agglutination zu bringen. Aber diese Agglutination ist weder eine starke, noch ist sie spezifisch. Denn während das stark agglutinierende Choleraserum in der Dosis von $^1/_2$—$^1/_5$ mg nur die Choleravibrionen, bezogen auf eine Oese Kulturmasse, zur Agglutination bringt, erzeugt das normale Serum aller bisher untersuchten Tierarten bei Mischung mit Kulturen der meisten Mikroorganismen überhaupt nur in der Dosis von 0,2 bis 0,01 g eine leichte Häufchenbildung. Die Ausführung des Agglutinationsverfahrens muß genau nach quantitativen Grundsätzen geschehen, wobei man in folgender Weise verfährt. Es werden Verdünnungen des Serums hergestellt mit Bouillon oder 0,8-proz. Kochsalzlösung. Von diesen Verdünnungen z. B. 1:10, 1:50, 1:100, 200, 300, 400, 1000 usw. wird je 1 ccm in ein steriles Reagenzröhrchen, oder nach M. Neisser in kleine Blockschälchen gefüllt. Man hat dann eine Skala, da z. B. in dem ersten Röhrchen 1 ccm, im zweiten 0,5, im dritten 0,1, im vierten 0,05, im fünften 0,01, im sechsten 0,005, im siebenten 0,001 usw. ccm des Serums immer in 1 ccm Flüssigkeitsvolumen enthalten sind. In jedem dieser Röhrchen wird eine Oese = 2 mg frischer Agarkultur am Rande verrieben und in der Flüssigkeit nach der Verreibung durch Schütteln fein verteilt. Das Verreiben der Kulturmasse mit der Flüssigkeit geschieht in folgender Weise. Die Kultur wird oberhalb des Flüssigkeitsniveaus an der Wandung des Röhrchens abgestrichen, ein Tropfen der Flüssigkeit wird aldann mittelst der Platinöse hinzugefügt und damit verrieben, bis die mit bloßem Auge sichtbaren Klümpchen verschwinden. Schließlich wird das Gemenge langsam herabgeschwenkt und nun bei Schräghaltung des Röhrchens die Konsistenz der Probe in dünner Schicht beobachtet. Das Phänomen der Häufchenbildung wird am besten beim Blick von oben auf schwarzem Untergrund oder beim Blick nach oben in dem von der Zimmerdecke

reflektierenden Tageslicht beobachtet. (Näheres siehe bei Paltauf, Agglutination, Bd. II, und Sachs, Experimentelle Diagnostik, Bd. III.) Hierbei läßt sich die Häufchenbildung durchaus sicher feststellen. Die mikroskopische Beobachtung besonders mit stärkerem System kann sehr leicht zu Fehlschlüssen führen. Denn sehr oft werden dabei vereinzelte, zusammenliegende Bakterien, die bei der Aufschwemmung nicht voneinander gelöst waren, für agglutinierte Bakterienhäufchen gehalten, obgleich sie mit den durch die Agglutinine zusammengeballten größeren Bakterienhaufen nichts zu tun haben. Nur auf diese Weise kann man einwandsfreie Resultate erhalten, wenn man mit dem bloßen Auge oder ganz schwachen Lupen die im Thermostaten bei 37° C gehaltene Aufschwemmung der Bakterien und des Serums verfolgt. Bei echter Agglutination ist der Vorgang der Häufchenbildung ein fortschreitender; die fast sofort nach der Mischung von Serum und Kultur sich bildenden Bakterienklümpchen werden mit zunehmender Zeit größer und sinken zu Boden, darüber eine klare Flüssigkeitsschicht lassend. Bei den Kontrollen mit gleichen Mengen normalen Serums und den gleichen Mengen von Bakterien tritt keine Andeutung von Agglutination ein; die Flüssigkeit bleibt gleichmäßig getrübt und homogen, auch für die erste Stunde nach der Mischung, worauf es bei diesen Versuchen in erster Linie ankommt. Der Bodensatz, den manche unbewegliche Bakterien bei längerem Stehen in jedem, selbst ganz indifferentem Flüssigkeitsmedium und beim Wachstum in manchem Nährboden bilden, hat mit Agglutination nichts zu tun. Man kann das daran erkennen, daß dieser Bodensatz sich beim Umschütteln wieder in Emulsion auflöst, während wirklich agglutinierte Bakterienhäufchen dabei als solche erhalten bleiben. Bei beweglichen Bakterienarten kommt die Bildung eines Bodensatzes überhaupt nicht in Betracht. Da ein hochwertiges agglutinierendes Serum ein absolut zuverlässiges Differenzierungsmittel für die verschiedenen Mikroorganismen ist, so lassen sich aus den Gruppen von Bakterien, denen die einzelnen pathogenen angehören, diese letzteren mittelst eines solchen Serums mit Sicherheit bestimmen. Das gelingt z. B. bei Typhus, Cholera und Pest. Es zeigen zwar eine Anzahl von Bakterien, welche den betreffenden pathogenen besonders nahe stehen, eine etwas stärkere Beeinflussung durch das Serum als manche andere vielleicht im System ferner stehenden (Partialagglutinine, Gruppenreaktionen), aber bei genauer Austitrierung lassen sich stets so große quantitative Unterschiede erkennen, die übrigens auch in der Intensität (Qualität) der Agglutination sich so kennzeichnen, daß das Spezifitätsgesetz der Mikroorganismen sich durch dieses biologische Verfahren in weitem Umfange hat beweisen lassen. Auch das Vorkommen von schwer agglutinablen oder inagglutinablen Bakterien ändert an dieser Behauptung nichts (siehe Näheres bei Paltauf, Agglutination).

Wir sehen, wie der Tierkörper gewissermaßen automatisch mit Sicherheit die Stoffe erzeugt, welche später zur spezifischen Beeinflussung der Mikroorganismen, sei es nun in Form der Bakteriolysine oder der Agglutinine, führen. Es sind, wie man auf Grund der Erfahrungen, die man mit der Agglutination der roten Blutkörperchen gemacht hat, sagen kann, höchst wahrscheinlich Eiweißsubstanzen oder den Eiweißkörpern nahestehende Stoffe, welche in den Bakterien enthalten sind und als Antigene nach Einverleibung in den Tierkörper

durch Bindung mit den Rezeptoren der Körperzellen, d. h. chemisch ausgedrückt, Stoffen, zu denen sie Affinität haben, zur Produktion dieser neuen spezifischen Stoffe führen.

Daß es sich hier zum großen Teil um rein chemische Vorgänge, welche ja in letzter Instanz überhaupt die Ursache für die Verschiedenheit der Zellen abgeben müssen, handelt, geht aus den Beobachtungen hervor, die sich auf die Präzipitine beziehen. R. Kraus fand nämlich, daß das Serum von Tieren, die gegen Cholera immunisiert sind, in dem absolut klaren, bakterienfreien Filtrat von Cholerakulturen eine Ausfällung hervorbringt. Weder normales Serum hatte den gleichen Einfluß, noch führte das Choleraserum in dem Filtrat der den Cholerabakterien nahe stehenden Bakterienarten wie Vibrio Metschnikoffii usw. die mindeste Trübung herbei.

In ganz gleicher Weise hatten Tsistowitsch, Bordet, wie später Fisch, Wassermann, Uhlenhuth, Deutsch u. a. dargetan, daß im Serum von Tieren, welche mit tierischen Eiweißflüssigkeiten (Serum, Milch) vorbehandelt wurden, Stoffe auftreten, welche in den von der gleichen Tierart stammenden Eiweißflüssigkeiten (Serum, Milch) spezifische Ausfällungen hervorrufen. Diese ausfällenden Stoffe werden in Anlehnung an die Krausschen Angaben Präzipitine genannt. Die Präzipitine sind so spezifisch, daß sie zur Differenzierung von Eiweißkörpern verschiedener Tierarten, welche auf keine andere Weise, auch nicht durch die feinsten chemischen Reaktionen voneinander unterschieden werden können, z. B. zur Unterscheidung des Menschenblutes von Tierblut (Uhlenhuth & Wassermann) benutzt werden können. Aus den genannten Arbeiten geht hervor, daß die Präzipitine, welche mit tierischen und pflanzlichen eiweißhaltigen Flüssigkeiten gewonnen sind, ein Analogon der mit Bakterienkulturen im Tierkörper hergestellten Präzipitine sind. Die Wirksamkeit des Präzipitine enthaltenden Serums scheint indessen nicht immer ganz so streng spezifisch zu sein, wie diejenige der Bakterienagglutinine. Es liegt dies möglicherweise daran, daß es mit den bisherigen Methoden nicht gelungen ist, so hochgradig präzipitierende Serumarten zu erzeugen, wie man über hochwertige Bakterien-agglutinierende Serumarten verfügt. Denn bei den Serumarten, welche tierische Zellen agglutinieren (Blutkörperchen-Agglutinine) oder auflösen (Hämolysine und Cytolysine) oder welche in tierischen Flüssigkeiten (Serum, Milch) einen Niederschlag erzeugen (Präzipitine), finden sich, in gleicher Weise wie bei schwach wirksamen, mit Bakterienkulturen hergestellten agglutinierenden, auflösenden oder präzipitierenden Serumarten, sogenannte Gruppenreaktionen, d. h. das Serum wirkt zwar am stärksten auf die Stoffe ein, mit denen es hergestellt ist, aber besitzt bei den verhältnismäßigen großen Mengen, die man zur Erzielung der Wirkung bedarf, auch bei biologisch nahestehenden Bakterien oder Eiweißarten eine gewisse Wirkung. So verursacht z. B. ein mit menschlichem Serum oder Blut hergestelltes Immunserum nicht nur in klarem menschlichen Blutserum eine Ausfällung, sondern auch eine zwar geringere, aber nur wenig geringere Präzipitierung auch im Serum von Affen, während im Serum anderer, dem Menschen in der Tierreihe fernerstehenden Tierarten eine Ausfällung bei den zum Versuch notwendigen Mengen nicht stattfindet. Die Gruppenreaktionen sind daher, wie auch Bordet, Wassermann, Uhlenhuth und andere betonen, bei der Differenzierung von tierischen Eiweißkörpern und Zellen mittelst der Agglutinine, Präzipitine oder Lysine in Rechnung zu ziehen. So lange wir nicht über Methoden verfügen, stärker wirksame derartige Serumarten herzustellen, sind die letzteren nur für Differenzierung mit der Beschränkung zuzulassen, daß Zellen oder präzipitable Flüssigkeiten nahestehender Tierarten ausgeschlossen sind. Bei den Mikroorganismen kommen die Gruppenreaktionen, wie beschrieben, weniger in Betracht, da man über Methoden zur Darstellung hochwertiger Serumarten, bei welchen geringste Mengen (Milligramme) zur Erzielung der Wirkung ausreichen, bei den praktisch wichtigsten Arten verfügt. Bei der Tuberkulose scheint nach R. Kochs neuesten Untersuchungen allerdings die Gruppenreaktion eine große Rolle zu spielen, so daß die Differenzierung der Bakterien der Tuberkulosegruppe mittels Präzipitinwirkung oder Agglutination bis jetzt nicht möglich ist. (Näheres über Spezifizität der Präzipitine siehe bei Kraus, Präzipitine, Bd. II, und Sachs, Exp. Diagnostik, Bd. III.)

Spezifizität der Bakteriotropine.

Eine weitere Stütze hat die Lehre von der Spezifizität der Infektionserreger durch die Auffindung der Bakteriotropine und die Erkenntnis, daß es sich hierbei um spezifische Körper handelt, die nur auf ganz bestimmte Bakterienarten wirken, erfahren. Die experimentelle Erforschung der hierbei in Frage kommenden Vorgänge baute sich auf den Untersuchungen von METSCHNIKOFF auf, welcher die phagocytären Vorgänge unserem Verständnis näher gerückt hat. Die Forschung hat zwar die Hypothese der Stimuline, d. h. von Körpern, welche die Phagocyten in spezifischer Weise zur Freßtätigkeit reizen sollen, nicht bestätigt. Denn es konnten keinerlei sichere Beweise für die Existenz solcher spezifisch auf die Freßzellen einwirkenden Stoffe bei immunisierten Tieren erbracht werden. Die von WRIGHT und seinen Mitarbeitern LEISHMAN, DOUGLAS, HEKTOEN und DEAN ausgeführten Studien haben vielmehr im Blute von normalen Menschen und Tieren, sowie im Blutserum immunisierter Tiere die Existenz von Substanzen nachgewiesen, welche die Bakterien in einer ganz spezifischen Weise verändern, und zwar in dem Sinne, daß sie leichter durch die Freßzellen aufgenommen werden. Derartige im Blutserum normaler Menschen und Tiere vorhandene Stoffe hat WRIGHT als Opsonine bezeichnet. Es handelt sich hier um außerordentlich labile Stoffe, die schon durch Erhitzung auf 55—58° C zerstört werden. Diese Stoffe verhalten sich ganz wie die anderen im normalen Serum durch BUCHNER nachgewiesenen Körper, die Alexine.

Die Beziehung zwischen den normalen Opsoninen und den Alexinen bzw. dem Komplement müssen in den einschlägigen Kapiteln dieses Bandes, namentlich bei HAHN, „Natürliche Immunität“ nachgesehen werden, wo sie ausführlich behandelt sind, ferner bei METSCHNIKOFF, „Grundlage der Phagocyten-Theorie“ (in Band II dieses Handbuches). Hier soll nur die für die Frage der Spezifizität der Infektionserreger wichtige Tatsache erwähnt werden, daß durch Absättigungsversuche mit verschiedenen Bakterienarten sich eine Vielheit und damit eine Spezifizität der normalen Opsonine, die wiederum für eine Spezifizität der betreffenden Mikroorganismen spricht, nachweisen läßt. Diese von WRIGHT und seinen Mitarbeitern, sowie von NEUFELD festgestellte Tatsache beweist, daß die normalen Opsonine sich den Alexinen und Agglutininen und den Ambozeptoren des normalen Serums gleich verhalten. Auch von diesen wurde durch Absättigungsversuche mit spezifischen Bakterien, z. B. von HETSCH & LENTZ, eine Vielheit nachgewiesen. WRIGHT hat nun die spezifische Immunität bei manchen Krankheiten dadurch hervorzurufen bzw. nachzuweisen und zu erklären versucht, indem er eine Anhäufung von Opsoninen im Blutserum künstlich immunisierter Menschen oder Tiere nachwies. Bezüglich der Einzelheiten dieser Versuche sei auf die einschlägigen Kapitel*) sowie auf den Beitrag von NEUFELD „Bakteriotropine und Opsonine“ hingewiesen. NEUFELD hat die wichtige Tatsache festgestellt, daß die Phagocytose-befördernden Substanzen der Immunsera, im Gegensatz zu denen der normalen Sera, thermostabil

*) Namentlich „Grundlage der Bakteriotherapie“.

sind. Da also die gleichartig auf Bakterien einwirkenden Stoffe des normalen Serums und des Immunserums voneinander verschieden sein müssen, so sind die Phagocytose-befördernden Stoffe des Immunserums von Neufeld als „Bakteriotropine" bezeichnet worden. Die Bakteriotropine sind absolut spezifisch, indem sie Bakterien, die als Antigen zur Gerinnung benutzt sind, und nur diese für die Aufnahme von Leukocyten vorbereiten, und zwar auch solche Bakterien, die von denselben Leukocyten spontan nicht aufgenommen werden. Die Bakteriotropine wirken nicht auf Leukocyten, sondern werden nur von den Bakterien aufgenommen, zu denen sie spezifische Affinität im Sinne der Ehrlichschen Seitenkettentheorie haben. Das läßt sich durch Absättigungsversuche zeigen, wie sie von Neufeld & Haendel ausgeführt wurden.

Versetzt man eine Aufschwemmung von an sich nicht phagocytablen virulenten Bakterien mit dem zugehörigen bakteriotropen Immunserum, läßt sie einige Zeit bei 37° C stehen, zentrifugiert und wäscht die Bakterien mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung, so werden die mit Serum beladenen Bakterien von hinzugesetzten frischen und gleichfalls gewaschenen Leukocyten sofort phagocytiert. Umgekehrt nehmen in gleicher Weise mit dem bakteriotropen Serum behandelte Leukocyten die Bakteriotropine ebensowenig auf, wie gewaschene Leukocyten immuner Tiere irgendwelche erhöhte phagocytäre Fähigkeit, verglichen mit Leukocyten normaler Tiere, aufweisen. Die Leukocyten verschiedener Tierarten verhalten sich in dieser Beziehung ganz gleich und werden erst nach Behandlung der Bakterien mit dem bakteriotropen Immunserum befähigt, die virulenten Bakterien zu fressen. Die Frage, an welche Teile des Bakterienprotoplasmas die Bakteriotropine verankert werden, ist noch nicht endgültig beantwortet; manche Erwägungen sprechen dafür, daß die zur Virulenz, d. h. der Fähigkeit der Mikroben sich im Tierkörper zu vermehren, in Beziehung stehenden Teile oder Rezeptoren des Bakteriums durch die Bakteriotropine getroffen werden. Es würde hiermit auch die Tatsache übereinstimmen, daß sich eine antiinfektiöse Immunität bei manchen Infektionen viel leichter mit virulenten als mit avirulenten oder wenig virulenten Mikroben erzielen läßt. Dies ist z. B. bei der Immunisierung mit Pneumokokken der Fall. Es liegt deshalb auch der Gedanke nahe, daß die Bakteriotropine mit den von Bail und seinen Mitarbeitern angenommenen Aggressinen der Bakterien, über welche weiter oben (s. S. 875—877) schon ausführlich, namentlich in Beziehung auf die Spezifizität berichtet wurde, sich verankern und so diese leukocytenfeindlichen Stoffe unwirksam machen. Es würden die Bakteriotropine dann also mit den Bailschen Antiaggressinen zu identifizieren sein. Die von den Bakteriotropinen im Reagenzglase bewirkten und die von den Antiaggressinen im Tierkörper ermöglichten spezifisch-phagocytären Vorgänge, die so große Uebereinstimmung miteinander aufweisen, wären demnach als identische, auf denselben Stoffen der Immunsera beruhende Vorgänge zu betrachten. Auch die aktive bakteriotrope Immunität wäre mit der aktiven Antiaggressin-Immunität zu identifizieren, wenn nicht ein prinzipieller Unterschied bestände, den mit Nachdruck Sobernheim in seinem ausgezeichneten Aufsatz „Die Lehre von der Immunität" betont hat. Nach Bail ist zur Erzeugung der Aggressin-Immunität und zur Gewinnung der

Antiaggressine eines Immunserums nämlich die Verwendung lebender virulenter Bakterien notwendig, während die Gewinnung der spezifischen Opsonine WRIGHTS und der Bakteriotropine NEUFELDS auch leicht mit abgetöteten Bakterien gelingt. Es ist aus diesem Grunde nicht angängig, die Anti-Aggressine ohne weiteres mit den Bakteriotropinen zu identifizieren.

Aber auch mit anderen Immunkörpern, die häufig neben den Bakteriotropinen in spezifischen Immunseris vorhanden sind, dürfen die Bakteriotropine nicht identifiziert werden, namentlich sind sie von den bakteriolytischen Stoffen, den Ambozeptoren, zu trennen. NEUFELD & HÜNE haben darauf hingewiesen, daß in denjenigen Immunseris, die gleichzeitig bakteriolytisch und bakteriotrop wirken, der bakteriolytische und der bakteriotrope Titer stark differieren können. Von Wichtigkeit ist auch die Beobachtung NEUFELDS, daß eine Aktivierung von rein bakteriotrop wirkenden Serumarten, z. B. Pneumokokkenserum, in vitro nur mit Hilfe von lebenden Leukocyten gelingt. Es lassen sich keinerlei Stoffe aus den Leukocyten extrahieren, durch welche die Bakterien bei gleicher Anwendung des bakteriotropen Serums so vernichtet werden könnten, wie es bei den lebenden Leukocyten unter dem Einflusse des bakteriotropen Serums geschieht. Das gleiche Verhalten tritt auch im lebenden Organismus ein, so daß bei den rein bakteriotropen Immunseris der Gehalt an Schutzstoffen und Bakteriotropinen ganz oder fast ganz parallel geht. Es fehlen dann bakteriolytische Vorgänge im Tierkörper oder sie treten ganz zurück gegenüber der Wirkung der Bakteriotropine. Es gibt noch viele Forscher, z. B. R. PFEIFFER und seine Mitarbeiter, die trotz dieser Sachlage an der Ansicht festhalten, daß Ambozeptoren und Bakteriotropine identisch sind und daß es nur von der Bakterienart abhängt, ob die Bakterien in den freien Körperflüssigkeiten aufgelöst oder nur soweit verändert werden, daß sie von den Phagocyten aufgenommen werden können.

Das Studium der einzelnen Kapitel der Immunitätslehre, die in diesem und den folgenden Bänden, namentlich von HAHN, NEUFELD, WASSERMANN, PALTAUF, KRAUS, FRIEDBERGER, PICK und FICKER bearbeitet sind, wird weitere Belege für diese nur in großen Zügen skizzierte Lehre von der Spezifizität der Immunkörper bringen. Namentlich die Beziehung der Bakteriotropine zu den spezifischen Stoffen, Aggressinen, die von BAIL für die Erklärung der Infektionsvorgänge und der spezifischen Virulenz der Infektionserreger aufgestellt wurde, ist von ganz besonderer Bedeutung und ist deshalb in den Grundzügen etwas eingehender erörtert worden.

Spezifizität der komplementverankernden Stoffe.

In die Nähe des Gebietes der Immunochemie, die in letzter Instanz auf den chemisch-spezifischen Affinitäten und Wechselwirkungen eiweißähnlicher oder eiweißartiger Körper beruht, führt uns die letzte Gruppe von Stoffen, die bei spezifischer Immunisierung auftreten, nämlich die komplementverankernden Stoffe der Immunsera. Wenngleich die Beziehung dieser Stoffe zu den anderen der Immunsera, sowie ihre Bedeutung für die aktive Immunität an anderen Stellen dieses Werkes, namentlich auch bei dem Ka-

pitel „Bakteriolysine“ von Friedberger, sowie bei dem Kapitel „Präzipitine“ von Kraus, bei der „Eiweißpräzipitation“ von Uhlenhuth (Bd. II) sowie bei Sachs in „Experimentelle Diagnostik“ (Bd. III), und endlich in Kapiteln, die sich mit den einzelnen Infektionserregern beschäftigen, z. B. Cholera, Typhus, Meningitis, behandelt werden wird, sollen doch einige Tatsachen, die sich auf die Spezifizität des Phänomens der Komplementverankerung beziehen, kurz erwähnt werden.

Es wurde zuerst von Bordet & Gengou die wichtige Tatsache festgestellt, daß manche Immunsera nach Mischung mit den ihnen entsprechenden Antigenen imstande sind, Komplement zu fixieren. Die Ehrlichsche Theorie, die in ihren Grundzügen sogleich kurz skizziert werden wird, liefert den Schlüssel für das Verständnis dieses Phänomens. Die Rezeptoren zweiter Ordnung, auch Ambozeptoren genannt, haben die Bakterien- und Zellen-auflösenden Stoffe des normalen Serums mit spezifischem Antigen zu verankern. Die Untersuchungen, die namentlich von Kolle & Wassermann und ihren Mitarbeitern Bruck, Krumbein & Schatiloff, sowie von Sobernheim, Neufeld & Haendel bei verschiedenen Bakterienarten, z. B. Meningokokken, Typhusbacillen, Choleravibrionen, vorgenommen sind, lassen nun keinen Zweifel daran, daß nicht nur die echten Rezeptoren zweiter Ordnung Komplement verankern, sondern daß in vielen Immunsera Stoffe enthalten sind, die verschieden sind von den Rezeptoren zweiter Ordnung. Das kann namentlich durch Absättigungsversuche bewiesen werden. Aber auch diese Stoffe sind durchaus spezifische Substanzen. Das läßt sich durch eine quantitative Titrierung derselben mit den Antigenen bei genauer Versuchsanordnung nachweisen. Die Komplementverankerung, die ich hier im Auge habe, ist so spezifisch, daß sie sich nach den Untersuchungen von M. Neisser und H. Sachs bei der Identifizierung von Eiweißarten mit Hilfe von Eiweißimmunserum bewährt hat und deshalb auch mit Vorteil zur forensischen Blutdifferenzierung benutzt werden kann. Auch bei Bestimmung und Identifizierung einiger Arten von Bakterien hat die Komplementverankerung wegen ihrer spezifischen Funktion sich als brauchbar erwiesen, und umgekehrt zur Bestimmung der zu einer Bakterienart gehörigen spezifischen Antikörper. Die Komplementverankerung hat sich in der Praxis bei der spezifischen Diagnostik von Krankheiten oder der Identifizierung von Mikroorganismen allerdings, verglichen mit Agglutination, Bakteriolyse und Präzipitation, nicht immer so bewährt, wie man aus dem spezifischen Verhalten einzelner Immunsera, z. B. bei Meningokokken (Kolle & Wassermann, Krumbein & Schatiloff) erwarten sollte.

Die Spezifizitätsfrage im Lichte der Ehrlichschen Theorie.

Die Vorgänge der Spezifizität, wie sie hier kurz dargelegt sind, lassen sich am einfachsten erklären mit Hilfe der Ehrlichschen Seitenkettentheorie, deren Grundlage das Bindungsgesetz Ehrlichs ist. Das wesentliche dieses Gesetzes läßt sich am kürzesten mit Dieudonné in folgendem Satz zusammenfassen: „Ein Gift ist nur krankmachend für solche Individuen, die eine an das Gift chemisch bindende Substanz in bestimmten lebenden Zellen besitzen.“ Die Teile der Zellen, an welche das Gift gebunden wird, sind die Seitenketten

oder Rezeptoren. Die Antitoxine entstehen, wenn die Seitenketten abgestoßen werden und ins Blut übergehen, mit anderen Worten: dieselben Organe, die eine chemische Beziehung zu den Toxinen besitzen, sind auch die Produzenten des zugehörigen Antitoxins. Die Antitoxine sind die im Verlaufe des Immunisierungsprozesses abgestoßenen und immer wieder regenerierten Rezeptoren, also die in Lösung gegangenen Bestandteile der normalen Zellen. Es liegt hierin schon ausgedrückt, daß die Bindung von Antigenen an Antikörper und Körperzellen in letzter Instanz auf der chemischen Bindung beruht, so daß hier also eine Brücke zwischen den rein chemischen Vorgängen und denjenigen der Cellularphysiologie geschlagen ist. Sehr prägnant ist diese Vorstellung auch von Behring mit den Worten ausgedrückt: „Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche in Zellen gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet." In diesem Sinne ist auch das Bild vom „Schloß und dazu einpassendem Schlüssel" zu verstehen, das Emil Fischer für die stereo-chemische Verankerung und die Wirkung von spezifischen Fermenten auf bestimmte Stoffe gewählt hat. Die Bindung der Antigene mittels der haptophoren Gruppen (Affinität an entsprechende Antikörper und Rezeptoren der Zellen) findet in ähnlicher Weise statt, wie ein Schlüssel nur in ein bestimmtes Schloß paßt. Da nun außerordentlich viele Substanzen als Antigene im menschlichen und tierischen Organismus, in den sie einverleibt werden, zur Bildung von Antikörpern führen, dadurch, daß sie sich mit den Rezeptoren der Zellen verbinden und andere Rezeptoren zur Abstoßung bringen, so müssen auch außerordentlich verschiedenartige Rezeptoren im Organismus jedes tierischen und menschlichen Individuums vorhanden sein. Nun enthält aber nicht jede Zelle eines jeden Organs für sämtliche als Antigene in Frage kommenden Stoffe Rezeptoren. Es ist vielmehr experimentell zu beweisen und auch durch die Pathologie bekannt, daß bestimmte Krankheitserreger und deren Gifte zu ganz bestimmten Organen eine spezifische Affinität haben, in denen die Bindung der Gifte stattfindet, weil die einpassenden Rezeptoren dort vorhanden sind. Diese Bindungen erfolgen nach Gesetzen, und zwar den Distributionsgesetzen Ehrlichs, in denen sich die Frage einer weitgehenden Spezifizität der einzelnen Krankheitserreger bzw. der von ihnen erzeugten Gifte erkennen läßt. Aber nicht nur für die Toxine und deren Derivate, die Toxoide etc., gilt die Ehrlichsche Lehre, daß nach einfachen Gesetzen die Bindung von Antigenen und Antikörpern erfolgt, sondern auch die Entstehung der „Bakteriolysine" (Friedberger), „Hämolysine" (Sachs), „Agglutinine" (Paltauf), „Präzipitine" (Kraus & Uhlenhuth), „Bakteriotropine" (Neufeld) ist darauf zurückzuführen, daß durch Immunisierung mit dem Antigen spezifisch bindende Atomgruppen bestimmter Zellen und Zellenkomplexe in Freiheit gesetzt werden. Gerade in dieser Einführung chemischer Vorstellungen und Gesetze in die Lehre von der Immunität und Infektion liegt die große Bedeutung der Ehrlichschen Theorie. Es wird hierdurch das Verhältnis der Spezifizität der Infektionserreger unserem Verständnis insofern näher gerückt, als es uns chemische Prozesse zugrunde legen oder zum Vergleich heranziehen läßt, deren Gesetzmäßigkeit,

Regelmäßigkeit sowie Spezifizität schon allgemein bekannt ist und sich durch Formeln und Gleichungen ausdrücken läßt. An dieser Tatsache wird auch dadurch nicht gerüttelt, daß es bisher trotz allen Bemühungen nicht gelungen ist, spezifische Antigene, d. h. Stoffe der Infektionserreger, welche Träger der Spezifizität bei der Infektion und Erzeugung der Antikörper sind, in streng chemischem Sinne **rein**, d. h. frei von Beimengungen, darzustellen. Wie namentlich aus dem Beitrag von Pick und den oben schon erwähnten Kapiteln des II. Bandes im einzelnen zu ersehen ist, sind die spezifischen Stoffe, deren Gewinnung erst mit dem Fortschreiten der chemischen Erkenntnis namentlich auf dem Gebiete der Eiweißchemie in nähere Zukunft gerückt werden wird, den Eiweißkörpern so nahestehend, daß sie mit ihnen bei allen chemischen Gewinnungsverfahren zusammen niedergeschlagen bzw. vermengt werden. So wenig als es bisher gelungen ist, die Eiweißkörper rein zu gewinnen und mit Sicherheit chemisch zu trennen, so wenig ist das für die spezifischen Stoffe zu erwarten, die in den Zellen der Infektionserreger enthalten sind oder von ihnen geliefert werden. Denn diese Stoffe sind offenbar in außerordentlich geringer Menge vorhanden. Sie ähneln bezüglich ihrer Wirkung den Fermenten, bei denen die Masse in einem scheinbaren Mißverhältnis zu den physiologischen und chemischen Wirkungen steht. An der Existenz der spezifischen Stoffe der Infektionserreger ist aber ebenso wenig wie an den spezifischen Fermenten zu zweifeln, die bei den Gärungs- und Fäulnisvorgängen eine Rolle spielen. Die Reindarstellung auch dieser Körper ist bisher noch nicht geglückt. So sicher es ist, daß sie Träger der Spezifizität der Zellen sind, so kann doch erst die Reindarstellung über ihre chemische Natur und ihre Abgrenzung von den Proteinen Aufschluß geben.

Ist durch die Einführung der Rezeptoren das Problem der Spezifizität auf den biologisch-chemischen Bau der Antigene zurückgeführt, so ist damit zugleich ausgedrückt, daß im chemischen Sinne absolute Spezifizität nicht existiert, weder bei den Antigenen, noch bei Antikörpern. Denn die Antikörper sind nur spezifisch monotrop für diejenigen Antigenrezeptoren, mit denen sie hergestellt sind. Da nun aber gewisse chemische Stoffe eiweißartiger Natur, z. B. gewisse Proteine, bei vielen oder allen Bakterien vorkommen, so werden ebensowenig spezifisch monotrope Antikörper im chemischen Sinne vorhanden sein, wie es vorläufig Antigene gibt, die nur je einen spezifischen Stoff enthalten. Erst die chemische Reindarstellung der Antigene wird hier Wandel schaffen. Aber in der Praxis ist trotz dieser theoretischen Einwände und Einschränkungen der spezifische Charakter der Immunitätsreaktionen im biologischen Sinne gewahrt. Es liegt dies daran, wie H. Sachs sagt (s. Sachs & Ritz, Bd. III, „Experimentelle Diagnostik usw."), „daß, trotz des mehrfachen Vorkommens gleicher Rezeptorentypen, die einzelne Art doch einen wesentlichen Teil des Rezeptorenapparates in quantitativ so ausgesprochen spezifischem Maße besitzt, daß ein für die Zwecke der Praxis in der Regel hinreichend spezifisches Gepräge resultiert. Da der Masse der vorhandenen Rezeptoren auch der Antikörpergehalt des korrespondierenden Immunserums entspricht, so gelingt es leicht, bereits durch Ver-

dünnung der einen oder anderen Komponente die Verhältnisse so zu gestalten, daß in praktischer Hinsicht die Reaktion eine spezifische wird. Daher ergibt sich auch als allgemeines Prinzip für die serodiagnostischen Methoden, daß es sich um quantitative, nicht um qualitative Verfahren handelt. In methodologischer Hinsicht ist es daher eine der wichtigsten Forderungen bei der experimentellen spezifischen Diagnostik, die Bedingungen durch quantitative Abstufungen derart zu gestalten, daß die Reaktion praktisch spezifisch wird." Statt „praktisch" wäre mit ebensolchem Rechte der Ausdruck „biologisch" für die Spezifizität der Reaktion gerechtfertigt.

Die Spezifizität der „Anaphylaxie".

In den letzten Jahren hat die Lehre von der Spezifizität eine neue Bereicherung erfahren durch die Studien über „Anaphylaxie". Diese noch bis vor wenig Jahrzehnten verhältnismäßig unbekannten Vorgänge haben durch die experimentellen Studien von Arthus, Otto, Friedberger, Hermann Pfeiffer, Doerr, Friedemann eine weitgehende Aufklärung und Begriffsumgrenzung erfahren. Wir verstehen unter Anaphylaxie einen erworbenen Zustand der Ueberempfindlichkeit des menschlichen oder tierischen Körpers gegen die parenterale Zufuhr von Eiweißkörpern, der durch ein- oder mehrmalige Injektionen von menschlichen, tierischen oder pflanzlichen Eiweißkörpern erzeugt wird.

Diese aktiv erworbene Anaphylaxie kann, wie Otto fand, durch das Serum von aktiv anaphylaktischen Individuen auf neue Individuen übertragen werden, wodurch dann die passive Anaphylaxie entsteht. Wir können alle anaphylaktischen Erscheinungen, die aktiven wie passiven, und auch die bei verschiedenen Tieren beobachteten, wie Doerr hervorhebt, als einen einheitlichen Vorgang betrachten, bei dem körperfremdes, parenteral eingeführtes Eiweiß als Antigen mit einem Antikörper in Wechselwirkung tritt.

Die neueren Forschungen haben ergeben, daß die erworbene Anaphylaxie tatsächlich nur eine besondere Form der künstlich erworbenen Immunität darstellt und deren Gesetzen im allgemeinen unterliegt. Zu dem Zustandekommen der Anaphylaxie sind zwei Stoffe notwendig, an deren Vorhandensein und gegenseitige Wechselwirkung das Phänomen der Ueberempfindlichkeitserscheinungen, namentlich des anaphylaktischen Shocks, gebunden ist, das Antigen, als auch „Anaphylaktogen" oder „Sensibilisinogen" bezeichnet, und der zugehörige Antikörper auch als „Reaktionskörper" oder „anaphylaktischer Immunkörper" bezeichnet. Hierfür spricht einmal die durch R. Otto festgestellte Tatsache der Uebertragung der Anaphylaxie durch das Serum sensibilisierter Tiere. Dieses Phänomen läßt sich nur erklären durch die Annahme eines im Serum der aktiv anaphylaktischen Tiere kreisenden Stoffes, der einige Zeit nach der Einverleibung des fremden Eiweißkörpers auftritt. Es bedarf nach der parenteralen Zufuhr von Eiweiß bei einem Tiere ungefähr 14 Tage, bis der spezifische, auf gesunde Tiere übertragbare Reaktionskörper im Serum der aktiv anaphylaktisch gemachten Tiere nachweisbar ist. Die durch Serum sensibilisierter Tiere bei gesunden hervorgerufene Anaphylaxie wird als passive bezeichnet.

Die Analogie der Anaphylaxie mit der Immunität wird ferner bewiesen durch die Möglichkeit, große Mengen dieses Reaktionskörpers mit ungemein kleinen Mengen von Eiweiß zu erzeugen. Es besteht also zwischen der Menge des einverleibten Sensibilisinogens und den durch dieses erzeugten Reaktionskörpern ein Mißverhältnis, genau so, wie zwischen der Menge der bei einem z. B. mit Tetanustoxinen behandelten Pferd gefundenen Antitoxinmengen im Blut und der bei der Immunisierung verwandten Toxinmenge. Endlich spricht für die Analogie von Immunität und Anaphylaxie der Zustand der Ueberempfindlichkeit oder Antianaphylaxie, der sich bei überempfindlichen Tieren nach dem Ueberstehen eines durch parenterale Zufuhr von Eiweiß hervorgerufenen Shocks einstellt. Schon wenige Stunden nach dem überstandenen Anfall tritt diese Unempfindlichkeit gegen neue Eiweißzufuhr ein und hält dann längere Zeit, bis zu 2 oder 3 Wochen oder länger an. Die Dauer dieser Unempfindlichkeitsperiode hängt von der Menge des eingespritzten Anaphylaktogens und der im Blute kreisenden Reaktionskörper ab. Wir können uns diese Phänomene erklären, weil wir durch die Forschungen von R. Otto, Friedberger und Doerr wissen, daß es bei der aktiven Anaphylaxie wie bei der aktiven Immunisierung einer bestimmten Zeit bedarf, bis die Antikörper in genügender Menge frei im Blute zirkulieren, um mit dem Antigen den anaphylaktischen Shock auszulösen. Bei der Vereinigung von Antigen und Reaktionskörper kommt es zur Bildung eines Giftes, das auf die nervösen Zentralorgane (Herzzentrum und Sensorium) wirkt. Neuerdings hat Friedberger dieses Gift durch Vereinigung von Anaphylaktogen und Reaktionskörpern in vitro dargestellt, indem er frisches Komplement zusetzte. Dieses letztere wird hierbei gebunden, ebenso wie beim anaphylaktischen Shock. Der Komplementverbrauch, der durch Bindung des Reaktionskörpers mit dem Antigen erfolgt, konnte von Friedberger & Hartoch nicht nur bei aktiv und passiv sensibilisierten Tieren, sondern auch bei der im Reagenzglase erfolgenden Bindung der beiden Komponenten, wobei ein giftiger Körper, das Anaphylatoxin, entsteht, nachgewiesen werden.

Für die Richtigkeit der Friedbergerschen Theorie sprechen Erscheinungen, die bei antikörperhaltigen Seris von ihm beobachtet wurden. Serum von Kaninchen, die mit artfremdem Eiweiß oder artfremdem Blut vorbehandelt sind, wird hochtoxisch für Meerschweinchen bei intravenöser Einverleibung, und zwar, wie Friedberger annimmt, infolge der Reste intakten oder abgebauten Antigens, die im Serum vorhanden sind. Es spricht in der Tat vieles dafür, daß Antikörper und Antigen bei ihrer Vereinigung das Gift liefern, wenn man die Tatsache sich vor Augen hält, daß sowohl die Zufuhr neuen Antigens bei vorbehandelten Tieren, wie die Einführung des antikörperhaltigen Serums in frische Tiere die Symptome der Anaphylaxie auslösen kann. In letzterem Falle findet nach Friedberger eine Uebertragung von Antigen statt, das im neuen Tier weiter abgebaut und mit dem Antikörper verankert wird.

Die Bildung eines Anaphylatoxins kann also kaum mehr bezweifelt werden. Es entsteht beim sensibilisierten Tiere entweder im Blute und wird dann durch dieses an die giftempfindlichen Zellen transportiert oder aber die Giftbildung erfolgt erst in bestimmten Zellen, in denen eine der Giftkomponenten einen Bestandteil des

Protoplasmas bildet (DOERR). Bei Gegenwart von hypertonischen Kochsalzlösungen wird kein Anaphylatoxin gebildet, und in Uebereinstimmung damit läßt sich auch im aktiv oder passiv sensibilisierten Meerschweinchen durch Injektion von 1-proz. Kochsalzlösung der anaphylaktische Shock verhindern. In beiden Fällen ist die Verbindung des Komplementes mit dem Antigen und Reaktionskörper verhindert, während letztere beiden sich wohl verbinden.

Die Anaphylaktogene gehören zu den nativen Eiweißkörpern, und zwar zu den Globulinen und Albuminen, die eine weitgehende Spezifizität der Tierart oder einzelner Gewebe des Körpers bzw. der Infektionserreger aufweisen. Sie können also in gewebs- und artspezifische eingeteilt werden. Zu den artspezifischen Anaphylaktogenen gehören alle für eine Tierspecies charakteristischen Eiweißarten. Sie sind daran erkenntlich, daß sie, in den heterologen Tierkörper parenteral einverleibt, antigen wirken, d. h. die Bildung von Antikörpern auslösen bzw. das betreffende Individuum in den Zustand der aktiven Anaphylaxie versetzen. Die organspezifischen Antigene können auch in dem Individuum bzw. der Art, der sie entstammen, parenteral einverleibt, sensibilisierend wirken. Es ist klar, daß es Eiweißkörper gibt, die beide Eigenschaften besitzen. Hierher gehören z. B. Milch und Blutkörperchen. Die Erzeugung von Ueberempfindlichkeit bei einem Tiere mit den eigenen Körperbestandteilen ist ja eigentlich paradox. Nicht alle Organe des Körpers sind geeignet, als Anaphylaktogene in dem Organismus, dessen Teile sie sind, zu wirken, sondern nur in einigen sind bisher solche blutfremde Bestandteile nachgewiesen, die wie artfremde wirken. Es kann aber kein Zweifel bestehen, daß mit Linsensubstanz, Placentargewebe, Hodengewebe usw. sich Tiere der gleichen Art gegen diese Gewebe empfindlich machen lassen; man kann diese Anaphylaktogene als spezifische Organsensibilisinogene bezeichnen. Es handelt sich hier also um Eiweißkörper, die ihrer antigenen Eigenschaft beraubt sind.

Die Anaphylaktogene sind höchstwahrscheinlich mit den Präzipitinogenen und Lysinogenen von Eiweißcharakter identisch. Die sensibilisierend wirkenden Körper sind primär meist nicht giftig, sie können es allerdings sein. Die Toxine giftig wirkender Substanzen sind von den sensibilisierenden völlig verschieden und wirken nicht anaphylaktisch, sondern regen die Bildung von Antitoxinen und damit Immunität an. Beispiele für giftig wirkende Substanzen, in denen Toxine und Anaphylaktogene vorhanden sind, sind z. B. Aalserum, Tuberkulin, giftige Bakterien und heterologe Normalsera.

Der anaphylaktische Reaktionskörper ist bei den sensibilisierten Tieren im Blute frei vorhanden und kann deshalb, wie OTTO feststellte, mit dem Blute auf frische Tiere übertragen werden, die dann sofort anaphylaktisch werden und sich wie aktiv anaphylaktische verhalten. Der Reaktionskörper ist — wie die meisten Immunkörper — relativ resistent und kann längere Zeit, ohne sich abzuschwächen, auf 56^0 C erhitzt werden. Für den Nachweis und die Titrierung der Reaktionskörper eignen sich Meerschweinchen besser als Kaninchen, bei denen andererseits besonders große Mengen von sensibilisierenden Immunkörpern experimentell angehäuft werden können.

Was nun die Beziehungen des Reaktionskörpers zu den bekannten Immunsubstanzen, die nach parenteraler Einverleibung von artfremdem Eiweiß entstehen (Präzipitine und Ambozeptoren) betrifft, so ist es nach den neueren Untersuchungen von Friedberger, Doerr, Russ u. a. kaum mehr zweifelhaft, daß Eiweißpräzipitine und Sensibilisine tatsächlich identisch sind. Ob die Anti-Eiweißambozeptoren und gewisse anaphylaktische Reaktionskörper identisch sind, ist nach dieser Auffassung fraglich, wenn man nicht auch die Eiweißpräzipitine und Anti-Eiweißambozeptoren identifizieren will. Gewinnt man bei Tieren mit primär toxischen Eiweißkörpern Antikörper, so wirken die anaphylaktischen Reaktionskörper nicht antitoxisch gegen Gift, sondern sie verbinden sich mit den Eiweißantigenen, die sensibilisierend wirken, ohne die Toxizität der Eiweißkörper wesentlich zu verändern (Doerr, Friedberger). Auf die toxischen Stoffe wirken nur Antitoxine, die häufig neben den anaphylaktischen Reaktionskörpern entstehen.

Aus diesen Darlegungen wird es nun verständlich, warum auch die Ueberimpfindlichkeit, soweit sie für die Infektionskrankheiten in Frage kommt, einen außerordentlich spezifischen Charakter trägt. Denn alles, was hier über die Eiweißkörper und eiweißähnlichen Substanzen der Zellen höherer Tiere und Pflanzen bezüglich der Anaphylaxie gesagt wurde, hat nach Friedberger, Kraus & Doerr u. a. auch für die Zellen der Bakterien Geltung. Es sind offenbar eiweißartige, neben den Toxinen in den Bakterien und Protozoen vorhandene Substanzen, auf welche die durch Infektionsprozesse bedingte Ueberempfindlichkeit zurückgeführt werden muß. Die spezifisch sensibilisierend wirkenden Stoffe der Bakterien sind höchstwahrscheinlich mit den Antigenen der Präzipitine identisch. Die Spezifizität dieser Vorgänge wird daher ohne weiteres verständlich, wenn man alles das in Rechnung zieht, was über die Spezifizität und Entstehung von Antikörpern und die dabei in Frage kommenden Bindungsgesetze im Sinne der Ehrlichschen Theorie sowie über die Beziehungen von Immunität und Anaphylaxie mitgeteilt wird (siehe die einschlägigen Kapitel Ficker, Paltauf, Friedberger, Doerr Bd. II usw.). Es sind immunochemische Vorgänge von höchster Spezifizität, die bei der Anaphylaxie eine Rolle spielen. Daran kann kein Zweifel bestehen, trotzdem wir ebensowenig wie bei antigen wirkenden Substanzen der Bakterien, die zur Gewinnung der wohldefinierten Antikörper wie der Bakteriolysine, Agglutinine usw. führen, eine Reindarstellung in chemischem Sinne bis jetzt erreichen konnten. Näheres über die Spezifizität der Anaphylaxie ist in dem umfassenden Referat von Dörr in Band II ausführlich dargelegt, weshalb hier auf dasselbe verwiesen werden kann.

Aber nicht nur als Konsequenz der Ehrlichschen Vorstellungen über die Entstehung der Antikörper ergibt sich, daß es noch durchaus unbekannt ist, an welche chemischen Stoffe die Spezifizität der Infektionserreger im wesentlichen gebunden ist. Auch die Ergebnisse der neueren Forschungen über die sogenannten Lipoide, die mit den Eiweißkörpern und spezifischen Stoffen des Immunserums Verbindungen eingehen, lassen dies deutlich erkennen. Unter dem Namen „Lipoide“ werden bekanntlich eine Anzahl chemisch außerordentlich differenter Substanzen zusammengefaßt, deren Haupteigenschaft die ist,

sich in bestimmten Mitteln, die als lipoidlöslich bezeichnet werden, z. B. Alkohol, Aceton, Chloroform, zu lösen. Obwohl die chemische Kenntnis der Lipoide schon ziemlich weit vorgeschritten ist, ist es z. B. bei der Wassermannschen Reaktion noch nicht gelungen, festzustellen, welche Lipoide es sind, die die für Syphilis charakteristischen Reaktionen des Blutserums von Luetikern bedingen. Wir befinden uns auf allen diesen Gebieten nicht nur biologisch, sondern noch mehr chemisch im Anfang der Erkenntnis und müssen vor allen Dingen daran festhalten, daß es außerordentlich komplexe und komplizierte Vorgänge sind, die den Phänomenen der Spezifizität zugrunde liegen. Was für die Zellen der Tiere, auch der höheren, und Pflanzen gilt, ist in demselben Maße für die einzelligen Lebewesen, namentlich die Bakterien und Protozoen, gültig.

Mutationserscheinungen, Variation und Anpassung in ihrer Beziehung zur Spezifizitätsfrage der Mikroorganismen.

Es muß noch mit einigen Worten auf die Beobachtungen aus neuester Zeit eingegangen werden, die das Gesetz der Spezifizität der Mikroorganismen, und der Infektionserreger im besonderen, scheinbar etwas erschüttert haben. Bei einer ganzen Anzahl von pathogenen Mikroorganismen sind auch im Verhalten derselben gegenüber den spezifischen Antikörpern Unregelmäßigkeiten zutage getreten, die auf den ersten Blick überraschen mußten. Als Beispiel sei in dieser Beziehung nur auf die Beobachtungen hingewiesen, die mit den als El-Tor-Vibrionen bezeichneten Cholerakulturen gemacht worden sind. Diese nach allen Richtungen auch in bezug auf Immunitätsreaktionen sich ganz wie echte Choleravibrionen verhaltenden Kulturen scheinen ihrer pathogenen Eigenschaft für den Menschen beraubt zu sein. Obgleich, wie dies in dem Kapitel „Cholera" näher auseinandergesetzt ist, die Mehrzahl aller Forscher vor wie nach daran festhalten, daß es sich hier um echte Choleravibrionen handelt, sind doch von seiten einzelner Autoren, z. B. von Ruffer, R. Kraus u. a., Versuche gemacht, die Spezifizität der Immunitätsreaktion aus diesen Gründen anzugreifen. Die Beweisführung von Ruffer zielt namentlich auf die Annahme hin, daß die El-Tor-Vibrionen, trotzdem sie sich gegenüber den Immunitätsreaktionen spezifisch und typisch verhalten, keine echten Choleravibrionen seien, weil sie nicht menschenpathogen wären und einige Unterschiede in der Hämolysinbildung aufweisen. Hier liegt ein Fehler in der Beweisführung vor. Der Verlust der Pathogenität eines Mikroben oder einer anderen Eigenschaft ist kein Grund für die Annahme, daß damit die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Art aufgehoben sei. Aehnliche Beobachtungen wie bei den Vibrionen sind auch bei anderen Mikroorganismen gemacht worden, z. B. bei Typhusbakterien bezüglich der Serumfestigkeit, bei Staphylokokken bezüglich der Hämolysinwirkungen, bei den meisten künstlich fortgezüchteten Bakterien bezüglich der Pathogenität, Wachstumsverhältnisse, Größe etc. Die Beispiele ließen sich noch vermehren. Bei allen diesen Beobachtungen ist viel zu wenig den Erscheinungen der Variation und der Variabilität bzw. der Mutation und den Anpassungserscheinungen überhaupt Rechnung getragen worden. Die neueren Untersuchungen, namentlich von M. Neisser, Massini

& Burk und Kowalenko bei Bacterium coli angestellt, lassen es kaum zweifelhaft, daß die genannten Phänomene in der Entstehung von Spielarten eine viel größere Rolle spielen, als man bisher anzunehmen geneigt war. Es ist auch offenbar die Pathogenität der Mutation bzw. Anpassung selbst zugänglich. Eine scharfe Grenze zwischen Mutation und Anpassung läßt sich nicht mehr so ziehen, wie noch de Vries angenommen hat, als er sagte, gewöhnliche Variabilität könne auch bei Selektion nicht zu einem wirklichen Ueberschreiten der Grenzen führen, viel weniger noch zur Entstehung neuer konstanter Merkmale. Wir wissen jetzt, daß nicht nur die durch Mutationen erworbenen Eigenschaften mit dem Protoplasma, dem sie adhärent sind, vererbt werden können. Es ist kein Zweifel, daß auch die durch Anpassung oder Variation entstandenen Phänomene vererbbar sind, und andererseits ist auch die Bedeutung der Mutation jetzt als eine andere erkannt, als noch vor wenigen Jahren angenommen wurde.

Denn in letzter Instanz erfolgt die Mutation nicht ohne Ursache, sie ist vielmehr durch Ursachen und Reize, die zeitlich in der Entwickelung oft weit zurückliegen, bedingt. Weshalb die Reize und äußeren Ursachen nur bei einem Teil der Individuen wirken, entzieht sich noch völlig unserer Kenntnis. Vielfach sind die Ursachen innerhalb der Zellen selbst gelegen und werden dann als die primären Keimvariationen, wie sie Weismann im Auge hatte, aufzufassen sein. Die Ursache ist im molekularen Gefüge der Zelle, das unbekannte Faktoren geschaffen haben, begründet; sie bleibt oft adhärent und kann mit der Zelle vererbt werden. Aus diesem Grunde sind wir auch ohne Einfluß auf die Mutation insofern, als wir sie nicht willkürlich und zeitlich beherrschen, oder überhaupt hervorrufen können. Durch die Erfahrung haben wir vielmehr nur einige Bedingungen kennen gelernt, die Mutation auslösen können. Etwas völlig Neues im Sinne, daß etwas in der Zelle ohne präformierte Anlagen entsteht, kann also auch bei der Mutation nie eintreten. Die scheinbar neuen Eigenschaften, die als Mutationswirkungen auftreten, können geringfügig oder bedeutend sein. Im ersten Falle entstehen die Spielarten, im letzteren die neuen Rassen und Typen. Besonders interessant und wichtig ist die häufig und bei vielen Mikroben gemachte Beobachtung des plötzlichen Rückschlages mancher neuer Rassen in die alten Typen. Diese Frage hat bei den saprophytischen Bakterien bisher nur theoretische und rein wissenschaftliche Bedeutung. Ein Uebergang von den rein saprophytischen Mikroben in pathogene — woraus das Auftreten neuer pathogener Arten resultieren würde — ist innerhalb historischer Zeiten bisher nicht beobachtet worden und theoretisch nach dem eben Gesagten auszuschließen. Bei den pathogenen Arten, namentlich den einander nahestehenden, spielt die Mutation eine große Rolle.

Als Beispiele für die Anpassungserscheinungen mögen auch die neueren Untersuchungen über das Bacterium coli und die ihm nahestehenden Bakterienarten kurz erwähnt werden.

In der Gruppe des Bacterium coli kommen, wie die Untersuchungen der neuesten Zeit ergeben haben, funktionelle Anpassungserscheinungen häufig vor. Die hier in Frage kommenden Veränderungen, die zuerst Massini, Burk und M. Neisser beschrieben, hat

man anfangs als Mutation gedeutet, weil die neu auftretenden Eigenschaften vererbbar sind. Nach der allgemein angenommenen Anschauung WEISMANNS können adaptiv erworbene Eigenschaften nicht vererbt werden, im Gegensatz zu den durch Mutation erworbenen. PRINGSHEIM und R. MÜLLER haben aber betont, daß eine Verallgemeinerung dieses für die Metazoen und deren geschlechtliche Vererbung geltenden Gesetzes für die Bakterien nicht erlaubt ist. Nach PRINGSHEIM ist die erbliche Fixierung der durch funktionelle Anpassung erworbenen Eigenschaften bei den Protisten sehr wohl möglich, „da im Gegensatz zur Trennung der somatischen von den durch äußere Einflüsse nur schwer zu verändernden Geschlechtszellen höherer Lebewesen bei der Teilungsvermehrung der Protisten ja Soma und Geschlechtszelle in eins zusammenfällt, und das Tochterindividuum immer einen Teil, etwa die Hälfte, des Mutterindividuums in sich schließt.“

Namentlich die Untersuchungen, die BURRI mit einigen von Gras isolierten Colistämmen anstellte, zeigen, daß alle Zellen dieser Coliarten durch äußere Einwirkungen zur Entwickelung neuer Fähigkeiten, mittels deren sie sich den veränderten Bedingungen anpassen, gebracht werden können. Schüttelt man nämlich eine Rohrzucker nicht vergärende, sehr stark verdünnte Kultur (Coli imperfectum) in 1-proz. Rohrzuckerlösung, so gewinnen in kurzer Zeit alle Zellen die Fähigkeit, Rohrzucker zu vergären und vererben diese Eigenschaft. Denn die fortgezüchteten Kulturen vergären sogleich nach der Aussaat das Rohrzuckermedium. Die neu entstandene Varietät, Coli perfectum, hat sich in Anpassung an das neue Medium, dem es im Vorleben noch nicht begegnet war, in bestimmter zweckdienlicher Richtung gebildet, indem es die Fähigkeit zur Entwickelung eines spezifischen Fermentes erwarb. Hierdurch unterscheidet sich der Vorgang als adaptive Erscheinung von den fluktuierenden Varietäten DARWINS, sowie den DE VRIESschen Mutationen.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Gesetze der Spezifität und Konstanz der Infektionserreger, wie im obigen auseinandergesetzt wurde, auch trotz der Anerkennung neuerer Forschungsergebnisse, die nur scheinbar ihnen zuwiderlaufen, sich aber biologisch durch Mutation oder Variation bzw. Anpassung erklären bzw. verstehen lassen, noch weiter bestehen. Die Spezifität und Konstanz der Species bleiben auch dann erhalten, wenn neue Spielarten, Rassen oder Typen der Mikroorganismen auftreten. Gerade die Verfeinerung unserer Untersuchungsmethoden hat uns gezeigt, daß die die Biologie beherrschenden Gesetze von der Erhaltung, Vererbung und Konstanz der Species auch für die Mikroorganismen Geltung haben. Trotz vielfach festzustellender quantitativer Unterschiede, trotz Anpassung, Mutation und Variation, trotz Verlustes des einen oder anderen Tatmerkmales, wodurch zum Teil ganz verschiedene Phänotypen der Species entstehen können, bleibt die Spezifität der Mikroorganismen im weitesten Umfange im Sinne der KOCHschen Lehre als Konsequenz der Kontinuität des Keimplasma erhalten. Das beweisen die Immunitätsreaktionen, deren Verhalten so außerordentlich konstant ist, daß sie als die Grundpfeiler der Spezifitätslehre betrachtet werden können. Auch für die Mikroorganismen gilt die Kontinuität des Keimplasma, deren

große Rolle in der Vererbungslehre und Biologie der Metazoen immer mehr erkannt wird. Die neueren Forschungen auf diesem Gebiete liefern nur eine Bestätigung der allgemein anerkannten Grundgesetze und lassen es selbstverständlich erscheinen, warum bisher die Entstehung neuer pathogener Species aus saprophytischen Mikroorganismen nicht beobachtet worden ist, und warum es bisher nicht gelungen ist, echte pathogene Arten aller ihrer Speciesmerkmale zu berauben.

Wirklich neue, d. h. nicht im Keimplasma prädisponierte Merkmale können nicht entstehen, wie oben bei Besprechung der Mutation, Anpassung und Variation erörtert wurde. Ein Verlust aller Artmerkmale, einschließlich der antigenen Funktionen, ist bisher nie beobachtet worden, wenn auch ein oder mehrere Speciesmerkmale gelegentlich gleichzeitig, meist durch adaptive Degeneration, verloren gehen können.

Wenn somit große theoretische Vorteile für die Lehre von der Spezifizität aus diesen experimentellen Ergebnissen der Immunitätsforschung gezogen werden können, so ist nicht minder das gleiche der Fall für die praktische Medizin. Denn diese Versuche bilden die Grundlage für die ganze Lehre von der spezifischen Serodiagnostik, welche beim Typhus abdominalis, bei Cholera, Pest, bei Maltafieber sowie einigen anderen Krankheiten eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für die klinische Medizin gewonnen hat. Trotz der großen Schwankungen, welche die Lehre von der Spezifizität im Laufe der Zeit durchgemacht hat und trotzdem manche Modifikationen und Einschränkungen notwendig gewesen sind, so können wir doch als Resultat der Forschung, namentlich der einwandsfreien Immunitätsforschung der letzten 20 Jahre, den Satz aufstellen, daß wir auch heute noch die Spezifizität der Mikroorganismen in dem oben erläuterten Sinne in jeder Beziehung aufrecht erhalten müssen.

Die spezifischen Immunitätsreaktionen haben den Weg gewiesen, auf dem viele Arten von Bakterien am raschesten erkannt und identifiziert werden können. Viele pathogene Arten lassen sich von geübten Bakteriologen — und ein nicht unerheblicher Grad von Uebung ist Voraussetzung bei allen derartigen Untersuchungen — allein durch die charakteristischen, von ihnen erzeugten pathologisch-anatomischen Veränderungen, Wachstums- und Formmerkmale, biochemischen Reaktionen zwar mit Sicherheit erkennen. Aber bei anderen pathogenen Arten sind hier die Schwierigkeiten nicht geringe und können bei Differenzierung von nahestehenden Arten oft unüberwindliche werden. Auch können durch Mutations- und Anpassungserscheinungen sowie infolge Verlust z. B. der Agglutinabilität (schwer agglutinable Stämme) gewisse Schwierigkeit entstehen (siehe Paltauf, Agglutination, Bd. II). Aber die Abweichungen sind seltene Ausnahmen. Der Wert, den zur Ueberwindung dieser Schwierigkeiten in vielen Fällen die spezifischen Immunitätsreaktionen besitzen, wird sicher nicht dadurch herabgemindert, daß die agglutinierenden, immunisierenden oder lytischen Stoffe stellenweise nicht zur Differenzierung zu benutzen sind, weil

Gruppenreaktionen ausgelöst werden. Bis jetzt scheint diese Ausnahme allerdings nur bei den Tuberkelbacillen und den ihnen nahestehenden sogenannten säurefesten Bakterien und wenigen anderen Arten zu bestehen. Hier wird die aktive Immunisierung zur Bestätigung der Spezifizität herangezogen werden können.

Literatur bis 1901.

v. Behring, Gesammelte Abhandlungen.
Billroth, Theod., Untersuchungen über die Coccobacteria septica etc. Berlin 1874.
Bordet, Annales de l'inst. Pasteur, 1899, Nr. 3, p. 240 ff.
Cohn, Ferdinand, Beiträge zur Biologie der Pflanzen, 1875.
Davaine, Compt. rend., T. 61, 1865.
Deutsch, Ladislaus, Pariser Aerztekongreß (9. Aug. 1900) gerichtl. med. Sekt. Vorschlag der Anwendung hämolyt. Sera zur forensischen Blutdiagnose.
Dieudonné, Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 14.
Ehrlich, P., Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums. Klin. Jahrb., Bd. 6.
Ferrai, Carlo, Bollettino della R. accad. med. di Genova, Anno 16, Nr. 7, 1901.
Fisch, C., Studies on Lactoserum and on other Cell-Sera. Courier of Med., St. Louis 1900.
Gruber & Durham, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbacillus. Münch. med. Wochenschr., 1896, Nr. 13.
Hallier, Die pflanzlichen Parasiten des menschlichen Körpers usw. Leipzig 1866.
— Das Cholera-Contagium. Leipzig 1867.
Henle, Patholog. Untersuchungen. Berlin 1840.
Hiller, Die Lehre von der Fäulnis. Berlin 1899.
Jess, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901, Nr. 42.
Kircherus, Anastasius, Ars magna lucis et umbrae in X. libros digesta etc. Romae 1646, Herm. Scheur.
Koch, R., Die Aetiologie der Milzbrandkrankheit. Beitr. zur Biologie der Pflanzen, Bd. 2, Breslau 1877.
— Untersuchungen über Bakterien. Ebenda.
— Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1878.
— Mitteilungen und Arbeiten aus dem Kais. Ges.-Amt, Berlin, Springer, 1881, 1882.
Köhler, F., Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrbuch, Bd. 8, H. 1, 1901.
Kolle, Zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschrift, 1897, Nr. 9.
Kolle & Martini, Ueber Pest. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 1—4.
Kowarski, Pflanzeneiweiß. Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 27.
Kraus, Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonkulturen, erzeugt durch homologes Serum. Wien. klin. Wochenschr., 1897, Nr. 31.
Leclainche & Vallée, Sur les anticorps albumineux. La Semaine médicale, 1901, Nr. 14.
van Leeuwenhoek, Antonius, Arcana naturae detecta. Delphis Batavorum, 1695. Zit. nach Löffler.
v. Linné, C., Vollständiges Natursystem. Ph. Ludw. Müller ed. Nürnburg.
— Exanthemata viva. Upsala 1757. Zit. nach Löffler.
Lister, Transactions of the royal society of Edinburgh, 1875.
Löffler, Vorlesungen über die geschichtliche Entwickelung der Lehre von den Bakterien. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1887.
Löffler & Abel, Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blut typhus- und coliimmuner Tiere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19.
Mertens, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 11.
Metschnikoff, L'Immunité. Paris 1901.
Müller, Otto Friedr., zit. nach Löffler.
Myers, Immunität gegen Proteide. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 237 ff., 1900. (Peptonimmunisierung.)

Nägeli, Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infektionskrankheiten. München 1877.
Nuttall & Dinkelspiel, Journ. of hyg., Vol. 1, Nr. 3, July 1901.
Obermeier, O., Centralbl. f. d. med. Wissenschaften, Bd. 11, 1873. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 10.
Pasteur, Compt. rend., T. 50.
— Mémoires sur les corpuscules organisés, qui existent dans l'atmosphère. Annal. de Chemie et de Physique, T. 64; Mémoires sur la fermentation appellée lactique. Compt. rend., T. 45, 1851; Mémoire sur la fermentation de l'acide tartrique, Ebenda, T. 46.
— Compt. rend., 1863.
— Etudes sur la bière, 1876.
Perty, Zur Kenntnis kleinster Lebewesen. Bonn 1852.
Pfaundler, Ueber Gruppenagglutination und über das Verhalten des Bact. coli beim Typhus. Münch. med. Wochenschr., 1899, Nr. 15.
Pfeiffer, R., Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschrift, 1896, Nr. 708.
— Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera asiatica mit Hilfe der Immunisierung. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 19, 1894.
Pfeiffer, R., & Issaeff, Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, 1894.
— — Ueber die Spezifizität der Choleraimmunisierung. Ebenda, 1894, Nr. 13.
Pfeiffer, R., & Kolle, Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 21, 1896.
— — Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen vermittelst Serums der gegen Typhus immunisierten Tiere. Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 12.
— — Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, Nr. 4 u. 5, 1896.
Pfeiffer, R., & Proskauer, Beiträge zur Kenntnis der spezifisch wirksamen Körper im Blutserum von choleraimmunen Tieren. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1895.
Pfeiffer, R., & Wassermann, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1892.
Plenciz, Opera medico-physica. Wien 1762. Zit. nach Löffler.
Pollender, Caspers Vierteljahresschr. f. gericht. u. öffentl. Med., Bd. 8, 1855.
Schütze, Nachweis verschiedener Eiweißarten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901.
— Ueber Antipräzipitine (Antilactoserum). Verein f. innere Med., Sitzung vom 2. Dez. 1901.
— Ueber Isopräzipitine (Isolactoserum). Sitzung der Charité-Aerzte, 12. Dez. 1901.
Schwann, P. L., Vorläufige Vorrede über die Weingärung und Fäulnis. Gilberts Annalen der Physik und Chemie, Bd. 41, 1837.
Sobernheim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20 und Hyg. Rundschau, 1896, Nr. 7.
Stern, R., Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschrift, 1892, Nr. 37.
— Typhusserum und Colibacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, Heft 16.
Stern, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 9.
Stockis, E., Annales de la société médico-chirurgicale de Liège, Mai 1901.
— Société de méd. légale. Paris, Mai 1901; Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 26, S. 199, Vereinsbeilage von Ogier.
Tchistovitch, Ann. Pasteur, 1899.
Uhlenhuth, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 46.
— Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 6, 7. Febr.
— Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 45.
Virchow, in Virchows Arch., Bd. 45, 1869.
Wassermann, Untersuchungen über einige theoret. Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 22.
Wassermann, A., Kongreßverhandlung f. innere Med., April 1900, S. 501.
Wassermann & Schütze, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 30, Vereinsbeilage, S. 178 und Zeitschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36.
— — Verhandl. d. Physiol. Gesellsch. z. Berlin, 8. Febr.
— — Berl. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 7.
Widal, Serodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 26. VI. 1896.

WIDAL Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. Compt. rend. de la soc. Biol., 18. VI. 1896.
— La réaction agglutinante sur les bacilles morts. Soc. méd. des hôp., T. 30, 1, 1897.
WIDEMANN, Hämatologische Diagnose des Unterleibstyphus. Deutsche Militärärztl. Zeitschr., 1901.
WRIGHT & SAMPLE, On the employment of dead bacteria in the serum diagnosis of typhoid and malta fever. Brit. med. Journ., 1897, Mai.
— — On the application of the serum test to the differential diagnosis of typhoid and malta fever. Lancet, March 1897.
ZIEMKE, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 26, S. 42.
ZÜLZER, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 14.

Literatur seit 1902.

ARTHUS, M., La séro-anaphylaxie di lapin. Compt. rend. acad. sc., T. 148, Fasc. 15.
BAIL, Vergleichende Untersuchungen über milzbrandfeindliche Eigenschaften im Organismus des Hundes und Kaninchens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900.
BULLOCH & ATKIN, Experiments on the nature of the action of the serum. Proc. Royal Soc., 1905.
DIEUDONNÉ, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie, 6. Aufl., Leipzig, J. A. Barth, 1909.
DOERR, Der gegenwärtige Stand von der Lehre der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsf., Referate, 1910.
v. DUNGERN, Die Antikörper. Jena, G. Fischer, 1903.
v. EISLER, Ueber Bakterienpräzipitine. Handbuch der Technik u. Methodik der Immunitätsf., Bd. 2, Jena, G. Fischer, 1909.
EISENBERG, Untersuchungen über spezifische Präzipitationsvorgänge. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
FRIEDBERGER, Uebersichtsreferat. Münch. med. Wochenschr., 1910.
FRIEDEMANN, U., Ueber die Kriterien des anaphylaktischen Zustandes. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2.
HEKTOEN, Phagocytosis and opsonins. The journ. of the Amer. med. assoc., 1906, Nr. 19.
KÖHLER, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., Bd. 8, 1901.
KRAUS & BIEDL, DOERR, FRIEDEMANN, FRIEDBERGER, Bericht über die 4. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin 1910. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, Beiheft.
KREISSL, Technik und Methodik der klinischen Serodiagnostik mittelst Agglutination. Ebenda.
NEUFELD & RIMPAU, Ueber die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr., 1904.
NEUFELD & HÜNE, Ueber die Rolle der Phagocytose bei der Immunität gegen Cholera-, Typhus- und Paratyphusbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 1906.
OTTO, R., Ueber Anaphylaxie und Serumkrankheit, im besonderen über Serumüberempfindlichkeit. KOLLE-WASSERMANNS Handbuch, Ergbd. 2, 1908.
— Die Gefahr der Reinjektion von Heilserum. Therapie der Gegenwart, 1908, Heft 1.
PALTAUF, Ueber Agglutination und Präzipitation. Deutsche med. Wochenschr., 1903.
PETERSON, Ueber die natürliche Milzbrandimmunität des Hundes und des Huhnes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903.
v. PIRQUET, Allergie. Berlin, Jul. Springer, 1907.
v. PIRQUET & SCHICK, Die Serumkrankheit. Wien, Deuticke, 1905.
RICHET, De l'anaphylaxie et des toxogènines. Ann. de l'institut Pasteur, T. 22.
ROSTOSKI, Zur Kenntnis der Präzipitine. Würzburg, A. Stuber, 1902.
— Spezifizität der Antikörperbildung. Festschr. f. R. KOCH, Jena, G. Fischer, 1903.
SAUERBECK, Ueber die Aggressine. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56, 1907.
— Neue Immunitätstheorien, LUBARSCH & OSTERTAGS Ergebnisse der pathologischen Anatomie, Jahrg. 1907 (enthält 240 Literaturangaben über Aggressine, Opsonine, bakteriotrope Substanzen).

Sobernheim, Agglutinine. Handb. der allg. Pathologie von Krehl-Marchand, Leipzig, S. Hirzel, **1909**.
— Die Lehre von der Immunität. Handbuch der allgem. Pathologie von Krehl-Marchand, Bd. 1, Leipzig, S. Hirzel, **1909**.
Uhlenhuth, Ueber die Entwickelung und den jetzigen Stand der biologischen Blutdifferenzierung. Beiheft 9 der Med. Klinik, **1907**. Ferner dessen Arbeiten: Deutsche med. Wochenschr., **1900** u. **1901**.
Uhlenhuth & Weidanz, Prakt. Anleitung der biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens mit besonderer Berücksichtigung der forensischen Blut- und Fleischuntersuchung sowie der Gewinnung präzipitierender Sera. Jena, G. Fischer, **1909**.
Volk, Technik und Methodik der Agglutination. Serodiagnostik der Bakterien mittelst Agglutination. Handb. der Technik u. Methodik d. Immunitätsf. von Kraus & Levaditi, Bd. 2, Jena, G. Fischer, **1909**.
Wassermann, Ueber Agglutinine und Präzipitine. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, Bd. 42, **1902**.
Wassermann & Citron, Zur Frage der Bildung von bakteriellen Angriffsstoffen im lebenden Organismus. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
Wassermann & Schütze, Deutsche med. Wochenschr., 1901, 1902, 1903.
Wright, A lecture on therapeutic inoculations of bacterial vaccine. Brit. med. journ., **1903**.
— Notes on the treatment of furunculosis etc. Lancet, **1902**.
Wright & Douglas, An experimental investigation of the role of the blood fluids in connection with phagocytosis. Proc. Royal Soc., Vol. 72, **1904**.

IX.

Die Grundlagen der Lehre von der erworbenen (aktiven, allgemeinen und lokalen sowie passiven) Immunität.

Von

W. Kolle

in Bern.

Die erworbene Immunität kann durch Ueberstehen einer spontan erfolgenden Infektion (Krankheit) oder durch Anwendung eines Schutzimpfungsverfahrens bei einem Individuum hervorgerufen werden. Hieraus ergibt sich, daß die erworbene Immunität nur eine individuelle sein kann. Bis jetzt ist keine Tatsache bekannt, aus der die Annahme gerechtfertigt wäre, daß es auch eine angeborene komplette individuelle Immunität gibt. Wir kennen zwar Tierarten und Tierrassen, die für bestimmte Infektionserreger völlig unempfindlich sind. Wenn aber einzelne Individuen einer für eine spezifische Infektion empfänglichen Rasse für diese Infektionserreger nicht empfänglich sind, so handelt es sich vielfach gar nicht um echte angeborene spezifische Immunität, sondern um nichtspezifische temporäre Resistenz. Solche Individuen sind zeitweise auch anderen Infektionen gegenüber weniger empfänglich. Die Immunität kann aber in solchen Fällen, wo z. B. bei Diphtherie-, Cholera- oder Typhusepidemien einzelne Individuen von der Krankheit verschont bleiben, auch eine scheinbare sein; sie beruht dann oft auf örtlicher Resistenz, die durch leichte Schädigungen (Erkältungen) jederzeit verloren gehen kann, z. B. beim Darmepithel, oder ist durch Zufälligkeiten bedingt, z. B. starke Acidität des Magensaftes, die, obwohl pathologisch, doch einen Schutz z. B. gegen Cholera gibt, weil der stark sauere Magensaft die Vibrionen rascher abtötet, als ein normaler. Auch der Tierversuch und die Erfahrung bei manchen Infektionskrankheiten des Menschen zeigen, daß eine angeborene komplette Immunität einzelner Individuen von an sich empfänglichen Rassen oder Arten nicht vorkommt. Wenn man mit kleinsten Mengen einer virulenten Tuberkelbacillenkultur oder mit hochinfektiöser Milzbrandbouillon 1000 Meerschweinchen infiziert, so werden 100 Proz. der Tiere erkranken. Die spontanen Infektionen bei Maul- und Klauenseuche des Rindviehs, die Syphilisinfektion des Menschen, der Verlauf der Variolaepidemien unter einer nichtgeimpften Bevölkerung beweisen das. Eine Immunität einzelner Exemplare empfänglicher Rassen kann auch durch leichte und unbemerkte Infektionen derselben Krankheit, gegen die Immunität vorhanden zu sein scheint, bei eben diesen Individuen bedingt sein. Bei Rassen, die

für bestimmte Infektionen wenig empfänglich sind, kann Immunität auch durch vorübergehende, nichtspezifische allgemeine Resistenz gegen Infektionskrankheiten überhaupt vorgetäuscht werden.

Es kann deshalb das Grundgesetz aufgestellt werden: Eine echte spezifische Immunität eines Individuums, das einer für diese spezifische Infektion empfänglichen Rasse angehört, wird nur durch das Ueberstehen dieser Infektion oder durch eine spezifische künstliche Immunisierung erworben. Wie die experimentelle Immunitätsforschung der letzten Jahrzehnte aufgedeckt hat, ist der Eintritt der spezifischen Immunität als Folge einer Infektion ein viel gesetzmäßigeres und regelmäßigeres Vorkommnis, als man früher angenommen hatte. Mittels der Methodik exakter Immunitätsreaktionen und mit Hilfe des Tierversuches ist der Nachweis der Immunität auch da neuerdings gelungen, wo er früher bezweifelt wurde. z. B. bei Erysipel und den anderen Streptokokkenkrankheiten. Infektionen. bei denen die spezifische Immunität von kurzer Dauer und nicht sehr hochgradig ist.

Auch bei Infektionen, nach deren Ablauf scheinbar eine erhöhte Empfindlichkeit Platz greift, weil neue Infektionen stürmischer und rascher verlaufen als die erste, ist ein gesetzmäßiges, zur Immunität in nahen Beziehungen stehendes Verhalten festgestellt. Diese letzteren, früher rätselhaften Erscheinungen sind durch die neueren Arbeiten über Anaphylaxie bis zu einem gewissen Grade geklärt worden. Namentlich die Studien von Friedberger und Doerr über das Anaphylatoxin geben uns eine Erklärung für das scheinbare paradoxe Phänomen der erhöhten Empfänglichkeit und verstärkten Reaktion. die sogenannte beschleunigte Frühreaktion Pirquets von immunen Individuen. die beobachtet werden kann. wenn der Infektionsstoff in die Gewebe solcher Individuen eingebracht wird. Diese Ueberempfindlichkeit Immuner ist ein besonderer Fall der Immunität. Durch die Abtötung der Infektionsstoffe im lebenden Körper unter dem Einfluß der bakteriziden Körpersäfte findet bei immunen Individuen die Bildung eines Giftes. des Anaphylatoxins statt. das höchstwahrscheinlich durch die Komplemente (Fermente) unter dem Einfluß des Serums abgebaute Proteinstoffe bzw. Eiweißkörper aus der Leibessubstanz der Infektionserreger darstellt.

Beobachtungen über Immunität reichen bis in das Altertum zurück. So wird erzählt. daß Mithridates (zitiert nach Dieudonné) sich eine Immunität gegen giftige Pilze dadurch erworben haben soll. daß er kleine. nicht tödliche Mengen solcher Pilze aß. Von den Aerzten des Altertums und Mittelalters sind viele Beobachtungen mitgeteilt. daß bei den verschiedenen großen Epidemien diejenigen Menschen. welche einmal an der betreffenden Krankheit erkrankt waren, gegen eine Neuerkrankung sich gefeit erwiesen. Es wurden deshalb z. B. in Indien und Aegypten zur Pflege Pestkranker in den Pesthospitälern Menschen gewählt. welche die Pest überstanden hatten. Am bekanntesten sind die Beobachtungen über die Pockenimmunität. Die Chinesen und Inder hatten bereits im 11. bis 12. Jahrhundert beobachtet, daß einmaliges Ueberstehen der natürlichen Pocken auf viele Jahre hinaus Schutz gegen diese mörderische Erkrankung verleiht. Es wurde darauf das Verfahren der künstlichen Variolaimpfung von indischen Priestern durchgeführt. In diesen Beobachtungen sind die Vorläufer für

die spätere Schutzimpfung mit den im Körper des Rindes abgeschwächten Pocken, den Kuhpocken, die mit JENNERS Namen für immer verknüpft ist, zu suchen. PASTEUR war der erste, welcher zielbewußt die Bakterienkulturen abschwächte, sie so in „Vaccins" verwandelte und zur Immunisierung verwandte. Diese Errungenschaften sowie die vielfach und von zahllosen Aerzten gesammelten Erfahrungen, daß Scharlach, Masern, Typhus und andere Infektionskrankheiten eine Immunität nur gegen diese betreffende Infektionskrankheit zurücklassen, stehen im engsten Zusammenhange mit der Lehre von der Spezifizität der Krankheitserreger, welche von ROBERT KOCH durch seine Züchtungsmethoden später auf das glänzendste wissenschaftlich-experimentell bestätigt wurde. Der nächste große Fortschritt in der Immunitätslehre ist dann an die Namen von ROBERT KOCH, BEHRING und EHRLICH geknüpft. Durch diese Forscher wurde die Spezifizität der Bakterienwirkung im Tierkörper, wie sie sich z. B. in der Wirkung des Tuberkulins auf tuberkulöse Veränderungen (R. KOCH) und im Auftreten spezifischer Substanzen im Serum diphtherieimmunisierter Tiere äußert (BEHRING), festgelegt. v. BEHRINGS Entdeckung der Antitoxine gab Gelegenheit, die feineren Vorgänge bei der Immunisierung zu studieren. EHRLICH führte sichere Wertbestimmungsmethoden für die antitoxischen Serumpräparate in die Bakteriologie ein. R. PFEIFFERS Entdeckung der Bakteriolysine und GRUBERS Entdeckung der Agglutinine gaben weitere Mittel zum Studium der außerordentlich verwickelten und komplexen Vorgänge, wie sie sich im Tierkörper bei der Immunisierung abspielen, an die Hand. METSCHNIKOFF gebührt das Verdienst, die große Rolle der fixen und beweglichen Zellen des Körpers bei der Immunität hervorgehoben zu haben.

Schon kurz, nachdem die ersten Erfolge auf dem neuerschlossenen Gebiete der experimentellen Immunitätsforschung errungen waren, versuchte man, durch Auffindung von Theorien, die dann heuristisch weiter verwandt werden sollten, in das Wesen der erworbenen Immunität einzudringen. Während jetzt von der Mehrzahl aller Immunitätsforscher die EHRLICHsche Theorie als die heuristisch wertvollste und für die Erklärung fast aller Tatsachen ausreichend betrachtet wird, sind die älteren Theorien, die heute nur noch historisches Interesse haben, verlassen worden. Längere Zeit hatten sich nämlich zwei Theorien erhalten, die einen fast diametral entgegengesetzten Standpunkt einnahmen. Von PASTEUR und KLEBS wurde die Erschöpfungshypothese für die Deutung der gefundenen Phänomene benutzt. Durch die Infektionserreger werden nach dieser Annahme dem Körper bestimmte Stoffe bzw. Säfte entzogen, die für die Vermehrung und das Leben dieser Mikroorganismen notwendig sind. Bei einer erneuten Infektion mit den gleichen Mikroben sind diese Stoffe oder ihre Aequivalente, weil bei der ersten Infektion aufgebraucht, nicht vorhanden, so daß die Infektionserreger nicht leben bzw. sich vermehren können. Bei der von CHAUVEAU aufgestellten „Retentionshypothese" wird umgekehrt angenommen, daß durch die Mikroben im infizierten Körper bestimmte Stoffe abgelagert werden, die der Entwickelung der gleichen Mikroben entgegenwirken. Neu eindringende Infektionserreger der gleichen Art können in einem Organismus, der diese entwickelungshemmenden Stoffe enthält, keinen Fuß fassen. Aber durch Experimente

konnten von Bitter, Sirotinin u. a. weder diese bakterienfeindlichen Stoffe gefunden werden, noch waren die Organe immuner Tiere an den für die üppige Vermehrung der zugehörigen Mikroben erforderlichen Stoffen verarmt. Es ist nicht uninteressant, darauf hinzuweisen, daß die Erschöpfungstheorie in neuester Zeit wieder durch die Arbeiten von Ehrlich, Apolant u. a. auf einem anderen Gebiete der experimentellen Forschung, nämlich in der Geschwulstforschung, zu einigem Leben, wenn auch in veränderter Form, gelangt ist. Ehrlich hat das Wort atreptische Immunität für die Immunität der Mäuse eingeführt, die durch Mäusetumormaterial deshalb nicht infizierbar sind, weil die Tumorzellen bestimmte, für ihr Wachstum notwendige Stoffe im Mäusekörper nicht vorfinden.

Die von Metschnikoff experimentell auf breiter Basis begründete Theorie, daß jede Form der Immunität in letzter Linie auf Phagocytose zurückzuführen sei, ist in dieser Allgemeingültigkeit nicht haltbar. Viele Immunitätsphänomene lassen sich durch die Metschnikoffsche Phagocytoselehre allein nicht erklären. Das ist allgemein anerkannt. Die strenge Spezifizität der Immunitätserreger, die bei allen experimentell prüfbaren Infektionen beobachtet wird, läßt sich mit Hilfe des Verhaltens der Leukocyten, dieser ohne Zusammenhang mit dem Nervensystem sowie den fixen Zellen der Gewebe stehenden Wanderzellen des Organismus, nicht erklären. Bei vielen Infektionen kommen aber allein die Leukocyten als Phagocyten in Frage, während die fixen Gewebszellen nur bei einer kleinen Zahl von Infektionen diese Rolle spielen.

Das Problem der erworbenen Immunität ist durch die Behringsche Entdeckung spezifischer Stoffe im Blutserum immuner Individuen der Lösung näher gebracht. Die als Schutzstoffe, Immunstoffe, Antikörper im allgemeinen, als spezifische Antitoxine, Bakteriolysine und Bakteriotropine im besonderen bezeichneten Stoffe werden im Tier- und Menschenkörper durch die Einverleibung der zugehörigen Antigene (d. h. Antikörper erzeugender Stoffe) gebildet. Sie verdanken, wenn wir die Ehrlichsche Theorie als Grundlage der theoretischen Vorstellungen nehmen, ihre Entstehung einer Reaktion des Organismus, wobei sie als abgestoßene normale, aber durch den Reiz der Antigene vermehrte Stoffe aus den Zellen in die Körperflüssigkeiten übergehen.

Hieraus geht hervor, daß die Schutzstoffe nicht nur ein Ausdruck der eingetretenen Immunität sind, sondern auch als Reaktionsprodukte des Körpers auf einverleibte infektiöse oder giftige Körper im Sinne einer Abwehr oder Vernichtung der letzteren aufzufassen sind. Die Bildung der Antikörper steht also in engsten Beziehungen zur Heilung der Krankheiten. Aber nicht nur der kranke Organismus bedient sich der Schutzstoffe zur Heilung der Infektionskrankheiten, sondern ebenso benutzt sie der immune, um die spezifischen Infektionserreger abzuwehren und zu vernichten, wenn er infiziert wird. Behring fand, daß die Schutzstoffe des immunen Individuums auch auf Gesunde übertragen werden können und bei diesen den gleichen Zustand der Unempfänglichkeit gegenüber dem spezifischen Infektionserreger, auf den sie eingepaßt sind, hervorrufen. „Die Körperflüssigkeiten, insbesondere das Blut des geheilten Individuums besitzen die Fähigkeit, andere gesunde Individuen so zu beeinflussen, daß sie auf die Infektion nicht mehr mit Kranksein reagieren, daß sie dadurch

also, wie wir sagen, „immun“ werden. Eben dasselbe Blut, nachdem es von allen körperlichen Elementen befreit ist, besitzt auch die Fähigkeit, Individuen nach der Infektion mit den in Frage kommenden Infektionsstoffen zu heilen“ (v. Behring).

Von Wichtigkeit für die Frage der künstlichen Immunisierung ist die Tatsache, daß das Vorhandensein der Schutzstoffe aber nicht in allen Fällen zur Erklärung der Immunitätsvorgänge ausreicht. Denn bei verschiedenen Erkrankungen tritt zwar eine echte allgemeine Immunität ein, ohne daß es bisher gelungen wäre, spezifische Schutzstoffe mit Sicherheit nachzuweisen. Andererseits wird auch bei verschiedenen Infektionen beobachtet, daß die Immunität fehlt oder nur eine geringe ist, trotzdem Schutzstoffe in ziemlicher Menge im Körper kreisen. Die Tatsache, daß bei verschiedenen Infektionskrankheiten, z. B. bei Typhus, bei der Cholera, der Gehalt des Körpers an Schutzstoffen Anhaltspunkte für den Grad der Immunität gibt, darf deshalb nicht verallgemeinert werden und es müssen vor allen Dingen noch andere Momente zur Erklärung der langdauernden Immunität auch bei denjenigen Infektionskrankheiten herangezogen werden, bei denen diese Schutzstoffe nach dem Ueberstehen der Krankheit oder nach experimenteller Einverleibung der Krankheitserreger nicht in größerer Menge im Blute nachweisbar sind. Die Schutzstoffe stellen einen gewissen Gradmesser für die Intensität der Immunitätsreaktionen dar, aber sie reichen nicht zur Erklärung aller Immunitätsvorgänge aus. Menschen, die Typhus oder Cholera durchgemacht haben, sind oft viele Jahre gegen neue Infektionen immun, obwohl im Blute derselben keine Schutzstoffe in größerer Menge vorhanden sind als bei normalen bzw. nicht immunen Individuen. Wir können, wie Sobernheim sagt, „die Schutzstoffe wohl in vielen Fällen als den Ausdruck, Maßstab und wichtigstes Schutzmittel des Körpers betrachten, müssen aber bei manchen Formen den Kern und das eigentliche Wesen der erworbenen Unempfänglichkeit noch in einer besonderen Widerstandsfähigkeit der Gewebe erblicken. Es spielt ohne Frage bei einer ganzen Reihe von Fällen neben der Wirkung der gelösten Schutzstoffe des Blutes eine spezifische, biologische Umstimmung, eine Unempfänglichkeit des Gewebes bzw. bestimmter Zellkomplexe für den Infektionsstoff eine sehr bedeutsame Rolle.“

Es ist sehr wohl denkbar und auch durch Versuche, namentlich von A. Wassermann, nachgewiesen, daß der immune Organismus tatsächlich in anderer Weise mit der Bildung von Antikörpern als der nicht immune reagiert. Die Gewebe sind umgestimmt in dem Sinne, daß sie z. B. auf den gleichen Reiz, auf den normale Individuen nur eine geringe Menge von Antikörpern erzeugen, relativ große Mengen derselben in kürzester Zeit produzieren. Durch das einmalige Ueberstehen der Krankheit, sei es der auf natürliche Weise zustande gekommenen oder der experimentell erzeugten, haben die Körperzellen gelernt, rascher auf den spezifischen Reiz hin als Reaktionsprodukte die Antikörper zu liefern. Die Zellen sind in einen Zustand veränderter Reizbarkeit gelangt. Dieser Zustand kann während des ganzen Lebens eines Individuums anhalten. Zur Erklärung dieser scheinbar rätselhaften Phänomene liegt es nahe, vergleichsweise die Vorgänge in den Ganglienzellen des Großhirns heranzuziehen, z. B. bei den Erinnerungsbildern.

Es ist bekannt, daß ganz kurzdauernde Reize, die die Ganglienzellen ein einziges Mal durchlaufen haben, eine Zustandsänderung, Umstimmung oder Umlagerung des Protoplasmas in diesen Ganglienzellen hervorgerufen haben, die sich oft nach vielen Jahren wieder dokumentiert, wenn auf gleiche oder ähnliche Reize hin in den gleichen Ganglienzellen dieselben Zustände erzeugt werden. Es entstehen so die Erinnerungsbilder. Das Analogon dieser in den Ganglienzellen des Großhirns sich abspielenden Vorgänge ist die spezifisch gesteigerte Widerstandsfähigkeit bestimmter Organe und Gewebe, die wir als Immunität bezeichnen. Besonders für manche Fälle, die in das Gebiet der lokalen Immunität gehören, scheint das zuzutreffen. Die l o k a l e a k t i v e I m m u n i t ä t ist allerdings, das haben die Untersuchungen der neuen Zeit ergeben, keineswegs in ihrem Mechanismus immer gleichartig. Bei dem größten Teil der Fälle aber läßt sich die lokale Immunität durch eine solche immunisatorische Umstimmung der Zellen erklären, daß diese letzteren fähig sind, im Bedarfsfalle spezifische Antikörper in erhöhter Menge zu erzeugen. Wir wissen durch die Untersuchungen von Wassermann & Citron, wie von Römer & v. Dungern, daß die Ansammlung der Antikörper vielfach an denjenigen Stellen sich findet, an denen die Infektion, sei es die natürliche oder künstliche, erfolgte (z. B. bei der künstlichen Immunisierung die Stellen, an denen das Antigen injiziert wurde). Es kommt vielfach auf den Zeitpunkt an, in dem in solchen Fällen die Prüfung der verschiedenen Gewebsflüssigkeiten auf Antikörper erfolgte. Injiziert man z. B. einem Tier eine immunisierende Dosis eines Antigens intraperitoneal, so ist einige Zeit darauf ein starker Gehalt des Peritoneums an spezifischen Schutzstoffen nachweisbar, während das Blut noch relativ wenig Antikörper enthält. Die Bildung der Schutzstoffe erfolgt also hier zunächst lokal und erklärt so die hohe Widerstandsfähigkeit, die das Peritoneum gegenüber einer Infektion der gleichen Art schon kurze Zeit nach der Infektion besitzt. In anderen Fällen ist die lokale Immunität allerdings nicht durch die Bildung spezifischer Antikörper zu erklären. Es ist dann vielfach zur Erklärung auf die i m m u n i s a t o r i s c h e U m s t i m m u n g d e r Z e l l e n hingewiesen, die sich z. B. in erhöhter Fähigkeit, die Bakterien zu fressen, also im Sinne der Metschnikoffschen Phagocytosetheorien kundgibt. Aber auch in diesen Fällen, wo also eine Antikörperbildung durch Nachweis eines erhöhten Gehaltes der die Zellen umgebenden Flüssigkeit an Antikörpern nicht nachgewiesen werden kann, ist die Wirkung von Antikörpern bei der lokalen Immunität nicht auszuschließen. Mehrere Forscher haben hier die Annahme gemacht, daß in den Geweben, die a k t i v e l o k a l e I m m u n i t ä t aufweisen, die i m m u n i s a t o r i s c h u m g e s t i m m t e n, m i t e i n e r e r h ö h t e n s p e z i f i s c h e n R e a k t i o n s f ä h i g k e i t a u s g e s t a t t e t e n Z e l l e n imstande sind, die Antikörper in dem Augenblick, wo eine neue Infektion stattfindet, sofort zu erzeugen. Die Gifte der Krankheitserreger oder diese selbst bilden dann den Reiz für die beschleunigte Reaktion, die den Ausdruck einer aktiven Immunität darstellt. (Beschleunigte Reaktion im Sinne v. Pirquets.) Es fehlen allerdings hier zum Teil noch die experimentellen Grundlagen, ohne die eine völlige Erklärung des Wesens der lokalen Immunität kaum möglich ist.

Ehrlich hat als erster vorgeschlagen, die ihrem Wesen nach völlig voneinander verschiedenen Formen der Immunität, nämlich die durch Einverleibung von lebenden sowie abgetöteten Mikroben, oder giftigen Produkten der Mikroben entstehende einerseits, und die durch das Serum immunisierter Individuen auf neue Individuen übertragene andererseits, streng voneinander zu trennen. Die erstere ist von Ehrlich als aktive, von Behring als isopathische bezeichnet, während die letztere passive benannt wird. Wenn bei der passiven Immunität im wesentlichen die Schutzkörper dem frischen, nicht immunen Individuum fertig geliefert werden, so leistet zwar das mit Serum passiv immunisierte Individuum außer der Resorption der fertigen Schutzstoffe verhältnismäßig wenig Arbeit, um in den Zustand der Immunität zu gelangen. Aber die Rolle des passiv immunisierten Individuums ist zum Teil eine recht aktive, dadurch, daß der Körper bei der Nutzbarmachung der Immunkörper, die eine bestimmte, für jede Species spezifische Konstitution aufweisen (siehe unten Iso- und Hetero-Immunkörper), mitzuwirken hat. Trotzdem wird die Bezeichnung passiv als im ganzen zutreffend beibehalten. Die passive Immunität tritt sogleich ein, sobald die Immunstoffe resorbiert werden und zur Wirkung gelangen können. Sobald das fremde Serum und mit ihm die spezifischen Körper wieder ausgeschieden sind, was nach einigen Wochen, höchstens Monaten der Fall ist, so ist auch die Immunität erloschen.

Im Gegensatz hierzu wird die aktive Immunität von einem Individuum erworben durch eine Arbeitsleistung. Der Organismus, welcher aktiv immunisiert wird, macht eine Reaktion durch, die der Ausdruck einer erhöhten Zelltätigkeit ist. Die erhöhte Zelltätigkeit wird ausgelöst durch Reize, wie sie von den einverleibten Krankheitserregern oder ihren Giften, sobald diese zur Resorption gelangen, ausgeht. Durch diese Zelltätigkeit, die im Sinne der Physiologie und Mechanik eine Arbeitsleistung darstellt, wird eine Zustandsänderung oder Umstimmung gewisser Zellen des Körpers herbeigeführt. Die Versuche von Pfeiffer & Marx über die Bildung der Antikörper bei Cholera, sowie Wassermanns Bindungsversuche bei Tetanus sprechen dafür, daß bei den verschiedenen Infektionskrankheiten verschiedene Zellgruppen des Organismus vorwiegend für die Bindung der Gifte und Erzeugung der Immunkörper und damit für die Arbeitsleistung in Tätigkeit treten (Ehrlichs Distributionsgesetze). Der Tierkörper muß sich die Stoffe, mittels deren er sich vor den Infektionserregern schützen kann, erst selbst bilden, und zwar unter der Einwirkung der Krankheitserreger, mögen diese nun in vollvirulentem, abgetötetem oder abgeschwächtem Zustande ihm einverleibt sein. Diese Schutzstoffe sind daher spezifisch, d. h. nur gegen die Bakterienart wirksam, mit deren Hilfe sie dargestellt sind, und treten meist erst am 5.—10. Tage nach der Einverleibung des immunisierenden Agens auf. Der Versuch zeigt, daß mit dem Auftreten solcher Schutzstoffe auch die Unempfänglichkeit des Individuums gegen die spezifische Ursache einzutreten pflegt.

Mehrere Forscher, unter ihnen Buchner, nahmen an, daß die spezifischen, den Eintritt der Immunität kennzeichnenden Stoffe direkte Umwandlungsprodukte der Bakterien oder ihrer Gifte seien. Diese Anschauung mußte allerdings aufgegeben werden. Versuche von Kolle am Menschen, sowie spätere

von Friedberger an Kaninchen, mit Cholerabakterien angestellt, bewiesen, daß die Produktion der bakteriziden Immunkörper nach aktiver Immunisierung in keinem Verhältnis steht zur Menge der einverleibten Bakteriensubstanz. Durch 1 mg abgetöteter Bakteriensubstanz werden beim Menschen nach des Verf. Versuchen Bakteriolysine erzeugt, welche viele Tausend Milligramm Choleravibrionen im Meerschweinchenversuch auflösen. Das Auftreten der bakteriolytischen Immunkörper, der Träger und Indikatoren der Immunität, ist also auf Grund dieser Versuche, wie Pfeiffer treffend sagt, aufzufassen als spezifische Sekretion auf spezifische Reize. Man könnte deshalb den neuen Zustand, der nach Ablauf des spezifischen Reizes zurückbleibt, und unter Umständen mit Immunität bezeichnet werden kann, bezeichnen als eine erworbene, latente Fähigkeit gewisser Zellen, auf den spezifischen kleinsten Reiz sofort in maximaler Weise spezifisch zu reagieren, viel stärker, als der normale Organismus imstande ist. Die aktive spezifische Immunität ist daher zum großen Teile als eine Aenderung des Zustandes der spezifischen Reizbarkeit gewisser, für jede Krankheit vielleicht verschiedener Zellgruppen des Organismus zu definieren.

Aus diesen Begriffsumgrenzungen geht hervor, daß die angeborene Immunität nicht hierher gehört, denn bei ihr ist der Nachweis der Arbeitsleistung des Organismus, ausgelöst durch eine spezifische Ursache, nicht zu erbringen. Es sind natürlich solche Fälle nicht unter den Begriff der angeborenen Immunität zu rechnen, wo z. B. ein Kind sich als typhusimmun erweist, weil es sich intrauterin in einem mütterlichen Organismus befand, der an Typhus erkrankt war. Die angeborene Immunität fällt mit dem Begriff der natürlichen Immunität zum großen Teile zusammen und ist dort besprochen (siehe Hahn, Band I).

Daß an einen Zusammenhang zwischen natürlicher und erworbener Immunität gedacht werden kann, darauf hat in Anlehnung an Krause, sowie Denys & Kaisin, Th. Müller hingewiesen. Nicht, wie man es vielleicht erwarten könnte, denkt sich Müller die erworbene Immunität als eine spezifisch oder nicht spezifisch gesteigerte natürliche, sondern er betrachtet jede, auch die scheinbar natürliche Immunität als eine erworbene. Es gibt nach diesem Autor keine präformierten Schutzkräfte, mittels deren sich ein Organismus einer Infektion entledigt; jeder Schutzstoff wird im Momente der Infektion erst lokal gebildet. Diese lokale Schnellimmunisierung soll eine natürliche Immunität des Gesamtorganismus unter Umständen vortäuschen. Gegen die Richtigkeit dieser Hypothese sprechen allerdings die Tierversuche, mittels deren man eine Vielheit präformierter Schutzstoffe (bakteriolytische Immunkörper, Ambozeptoren) in fast jedem normalen Tier- und Menschenserum, auch jugendlicher Individuen, die noch gar keine Infektionen durchgemacht haben, gegenüber verschiedenen Bakterienarten nachweisen kann (Pfeiffer & Issaeff, Friedberger u. a.). Auch der Nachweis verschiedener, in vitro auf die Infektionserreger wirkender Substanzen, die wie die Alexine Buchners jederzeit in den Körperflüssigkeiten nachweisbar sind, spricht gegen die Auffassung Müllers. Denn die Alexine spielen sicher bei der natürlichen Immunität eine Rolle.

Zum Verständnis der verschiedenen Phänomene der erworbenen Immunität, die in ihrer allgemeinen Bedeutung hier gewürdigt werden soll, ist es notwendig, zuerst den Begriff der Resistenz zu erörtern. Die Widerstandsfähigkeit gegen Infektion, gleichgültig, ob es sich um angeborene oder erworbene Eigenschaften handelt, kann künstlich erhöht oder verringert werden. So z. B. läßt sich durch Phloricinfütterung bei Tieren ein künstlicher Diabetes und damit

Empfänglichkeit für Krankheiten, für welche diese Tierart ursprünglich nicht empfänglich war, herbeiführen. Umgekehrt kann man durch verschiedenartige Eingriffe eine erhöhte Widerstandsfähigkeit des Organismus, die sich nicht gegenüber einer einzigen spezifischen Infektion, sondern gleichzeitig bei einer ganzen Anzahl von Krankheiten offenbart, experimentell erzeugen. Diese künstlich erzeugte Resistenz, wie sie allgemein seit den Untersuchungen von Pfeiffer & Issaeff über die experimentell hervorgerufene Resistenz genannt wird, ist also nicht spezifisch, im Gegensatz zur künstlichen spezifischen Immunisierung. Die künstliche Resistenz kann eine allgemeine oder lokale sein. Sie ist von verhältnismäßig kurzer Dauer und beruht meist auf der Erzeugung einer allgemeinen Hyperleukocytose oder einer lokalen Entzündung. Wahrscheinlich werden durch den Zerfall der übermäßig erzeugten Leukocyten auch noch gelöste chemische Stoffe wirksam, welche bei der Resistenz gleichfalls eine Rolle spielen. R. Pfeiffer nimmt neuerdings an, daß durch den Entzündungsprozeß ein Transport der bakteriziden Stoffe des Gesamtblutes an den Ort, an dem erhöhte Resistenz erzeugt ist, stattfindet. Am umfassendsten hat zuerst Issaeff diese Verhältnisse experimentell studiert. Er konnte zeigen, daß sich bei Meerschweinchen ein vorübergehender Schutz gegen die intraperitoneale Infektion mit verschiedenen pathogenen Bakterien durch subkutane oder intraperitoneale Injektion von Bouillon, Harn, physiologischer Kochsalzlösung, Tuberkulin, Nuklein, Blutserum, Blut usw. erzeugen läßt. Issaeff wies ferner nach, daß die Widerstandsfähigkeit des Peritoneums erloschen war, sobald die allgemeine oder lokale Hyperleukocytose, welche diesem Eingriffe folgte, verschwunden war. Mit dem Ablaufe des Entzündungszustandes des Peritoneums verschwand auch die Anhäufung der bakteriziden Körper aus ihm.

Durch diese exakten Versuche werden manche Tatsachen verständlich, die unter den Begriff der künstlichen Resistenz fallen, aber nicht so ohne weiteres der direkten Beobachtung und experimentellen Untersuchung zugänglich sind. So ist z. B. von Fodor darauf hingewiesen worden, daß durch Alkalisierung des Blutes sich bei manchen Tierarten eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen bakterielle Infektionen erzeugen läßt. In diesen Fällen wird allerdings auch eine Hyperleukocytose neben der Vermehrung des Alkaleszenzgehaltes und einer Erzeugung von nichtspezifischen Stoffen in Frage kommen. Auch zur Erklärung der Wirkung der Einverleibung von Fleischextrakt und Salzlösung, die von Curt Müller (zitiert nach Dieudonné) zur Steigerung der natürlichen Resistenz der Ratten gegen Milzbrand benutzt sind, dürften die Issaeffschen Versuche heranzuziehen sein. Die Wirkung von Blutstauung, wie sie bei der Bierschen Stauungshyperämie mittelst elastischer Umschläge erzeugt wird und zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen nicht ohne gewisse Erfolge von Bier herangezogen ist, ist nach Shimodaira durch lokale Resistenzsteigerung im Bereich des umschnürten Gliedes zu erklären. Es läßt sich experimentell bei Kaninchen nachweisen, daß in dem Exsudat, das die Gewebe eines abgeschnürten Gliedes reichlich durchtränkt, Milzbrandbacillen, für welche dieses Tier sonst sehr empfänglich ist, verhältnismäßig rasch zugrunde gehen. Wie Versuche von Noetzel, Hahn u. a. zeigten, haben die infolge von

Stauungshyperämie erzeugten Transsudate auch im Reagenzglase erheblich stärkere bakterizide Wirkung als das normale Blutserum derselben Tierart.

Diese wenigen Beispiele werden genügen, um den Unterschied zwischen erworbener Resistenz und erworbener Immunität zu demonstrieren.

Wir haben bei der spezifischen Immunisierung eine Immunität gegen die lebenden Infektionsstoffe (Bakterien und Protozoen), Infektionsfestigkeit selbst, streng zu trennen von der Immunität gegen die Gifte, auch als Giftfestigkeit bezeichnet (Behring, Brieger, Kitasato & Wassermann). Die Infektionsfestigkeit wird auch als antiinfektiöse Immunität (Kolle) bezeichnet in dem Sinne, daß der mit ihr ausgestattete Organismus seine Kräfte vor allem zur Vernichtung gegen die Infektionserreger direkt entfaltet. Diese Kräfte führen bei manchen Infektionen direkt zu einer Zerstörung der bereits in die Gewebe eingedrungenen Erreger, oder aber sie verhindern überhaupt die Ansiedelung und Vermehrung von Infektionserregern, so daß letztere dann allmählich absterben oder ausgeschieden werden. Beim Fehlen solcher Kräfte kann ein Organismus trotzdem gegen die pathogenen Wirkungen infektiöser Erreger geschützt sein, und zwar als giftfester dadurch, daß er die Gifte der im Gewebe angesiedelten Erreger neutralisiert. Geschieht das, so wird der infizierte Organismus, obwohl er über keine spezifischen direkt gegen Erreger gerichteten Kräfte verfügt, die Infektionsstoffe vermöge der in jedem normalen Organismus vorhandenen Alexine (siehe Hahn, Natürliche Immunität) abtöten, und zwar so, wie er saprophytische in das Gewebe gelangte Mikroben vernichtet. Denn die ihrer Giftwirkungen durch einen giftfesten Organismus beraubten Mikroben verhalten sich den Alexinen gegenüber wie Saprophyten (Ehrlich, Buchner, M. Hahn). Vielfach beseitigen die Phagocyten dann die durch Alexine geschädigten pathogenen Keime, sobald die Gefährlichkeit der Giftwirkung durch den giftfesten, antitoxinhaltigen Organismus beseitigt ist.

Für jede Infektionskrankheit ist es durch die spezifischen Eigenschaften der Erreger a priori festgelegt, ob die Immunität auf Giftfestigkeit beruht, oder durch direkte antiinfektiöse Wirkungen bedingt wird. Es bestehen auch bei den verschiedenen Tierarten bezüglich der einzelnen spezifischen Infektionen keine Unterschiede. Das gilt auch für die künstliche Immunisierung (Schutzimpfung). Hier liegt also ein Gesetz vor, das sich durch verschiedenartige Anordnung der Versuche nicht beeinflussen läßt. „Wir sind im allgemeinen nicht imstande, durch das Experiment hieran willkürliche Aenderungen vorzunehmen und etwa statt der Giftfestigkeit Infektionsfestigkeit oder umgekehrt statt Infektionsfestigkeit Giftschutz zu erzeugen" (Sobernheim).

Diese Behauptung bedarf allerdings der Einschränkung. Wenn auch für die natürlich entstandene Giftfestigkeit bzw. Infektionsfestigkeit diese Regel gilt, so erfährt sie doch bei der künstlichen Immunisierung vielfach eine Durchbrechung. Bei verschiedenen Infektionserregern ist nämlich der Nachweis geführt, daß sich ex-

perimentell bei Tieren entweder Infektionsfestigkeit oder Giftfestigkeit oder sogar beides erzeugen läßt, je nachdem man die Leibessubstanz der Mikroben oder die von ihnen sezernierten Toxine oder aber beides zur Immunisierung verwendet. Solche Versuche sind namentlich bei Diphtherie und Bac. pyocyaneus mit positivem Erfolge angestellt. Immunisiert man Tiere mit den Leibern der Diphtheriebacillen, so läßt sich ein spezifisch antiinfektiöses Serum herstellen, das Agglutinine und Bakteriotropine enthält, dem aber anitoxische Eigenschaften, wie sie das mit den filtrierten Toxinen hergestellte Serum aufweist, fehlen (Lubowski, Schwoner, Lipstein, Wassermann u. a.). Das gleiche hatte Wassermann für den Bac. pyocyaneus nachgewiesen. Durch Verwendung von Kulturen und Toxinen läßt sich bei den Immuntieren eine gemischte, d. h. antitoxische und antiinfektiöse Immunität erzeugen.

Aus diesen Ausführungen geht schon hervor, daß eine Begleiterscheinung der aktiven Giftfestigkeit bzw. Infektionsfestigkeit das Auftreten von spezifischen Gegengiften bzw. Schutzstoffen ist. „Diese letzteren spiegeln den Zustand des Organismus insofern wider, als bei der Giftfestigkeit antitoxische Substanzen, echte Antitoxine, bei der Infektionsfestigkeit dagegen antibakterielle Immunstoffe im Blute erscheinen" (Sobernheim).

Die verschiedenen Methoden, welche für die Immunisierung vorgeschlagen sind, lassen sich am besten in folgendes Schema (s. auch M. Ficker, Bd. II) einteilen:

I. Aktive Immunisierung mit Infektionserregern allein,
   1. mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern,
   2. mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern,
   3. mit abgetöteten Infektionserregern, die in ihrer Form erhalten sein, mechanisch zerkleinert oder chemisch in Lösung gebracht sein können.

II. Aktive Immunisierung kombiniert mit passiver Immunisierung,
   1. mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern,
   2. mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern,
   3. mit abgetöteten Infektionserregern,
   4. mit sensibilisierten Infektionserregern,
      a) gleichzeitig (Simultan-Methode),
      b) verschiedenzeitig (Sero-Vaccination im besonderen).

Die verschiedenen Methoden der aktiven Immunisierung sind in bezug auf die Schutzkraft, welche sie verleihen, keineswegs gleichwertig. Je nachdem die aktive Immunisierung allein, oder die aktive kombiniert mit der passiven angewandt wird, ist der Eintritt der Immunität, vom Augenblick der Einverleibung des Immunisierungsmittels ab gerechnet, ein verschiedener. Bei der mit der passiven kombinierten aktiven Immunisierung tritt die Immunität sofort infolge der fertig in dem Serum zusammen mit dem Infektionsstoff einverleibten Schutzstoffe auf, bei der nicht mit passiver kombinierten aktiven Immunisierung dagegen stellt sich die Immunität erst zwischen dem 5.—10. Tage ein. Die Reaktion des Organismus beginnt naturgemäß, sobald die Immunisierungsstoffe resorbiert werden, und führt schon bald zur Bildung der spezifischen Stoffe (Bakteriolysine, Agglutinine, Antitoxine). Bis zum 5. Tage werden diese Körper aller-

dings vorwiegend in der Milz und in dem Knochenmark, den Hauptbildungsstätten derselben, aufgespeichert, wie z. B. für die Choleraimmunisierung R. Pfeiffer & Marx, für die Typhusimmunisierung A. Wassermann nachwiesen. Erst am 5. Tage beginnt ein Uebergang der spezifischen Stoffe in größerer Menge aus den Bildungsstätten in das Blut. Sobald der zur Bindung der Bakteriensubstanz an die Zellen führende Reiz ganz abgeklungen ist, hört auch die Bildung und Abstoßung der Antikörper auf. Es erfolgt dann eine allmähliche Abnahme der frei im Blute kreisenden spezifischen Stoffe bis zum vollständigen Verschwinden, d. h. der Nullpunkt der Kurve ist erreicht. Trotz des Fehlens dieser aber kann die Immunität bedingende Zustandsänderung der Zellen, wie oben begründet, zeitlebens bestehend sein. Am verständlichsten wird diese Tatsache, wenn man an die Ganglienzellen des Großhirns denkt. Reize, welche diese Zellen getroffen haben, können eine unter Umständen für die ganze Lebenszeit des Individuums zurückbleibende Wirkung entfalten, wie sie sich in Erinnerungsbildern z. B. entwickelt. Die rein chemisch-physikalische Immunitätstheorie, wenn sie nur das Gesetz der chemischen Massenwirkungen berücksichtigt, würde hier im Stiche lassen.

Bis zum Eintritt der Immunität ist nach der Annahme mancher Forscher eine erhöhte Empfänglichkeit des Individuums festzustellen. Diese Periode wird als die negative Phase bezeichnet. Mit Hilfe der Ehrlichschen Theorie läßt sich diese Annahme ohne Schwierigkeiten erklären. Da nämlich die spezifische Immunisierung als eine Steigerung der natürlichen Immunität aufgefaßt werden kann und so zustande kommt, daß die Rezeptoren des Immunisierungsstoffes an die Ambozeptoren der Körperzellen herantreten, indem sie sie binden, so wird bis zum Abstoßen der freiwerdenden, überschüssig infolge dieser Bindung erzeugten Ambozeptoren ein geringerer Gehalt des Körpers an freien Ambozeptoren als er bei normalen Individuen zu erwarten ist, vorhanden sein. Durch die Untersuchungen von Wright haben diese Theorien anscheinend eine neue Stütze erhalten. Als Wright das Blut von Individuen, die er einer systematischen Immunisierung mit Antigenen unterwarf, fortlaufend auf den Gehalt an Opsoninen bzw. Bakteriotropinen (Neufeld) kontrollierte, konnte er nach jeder Injektion eine Abnahme der im Blute zirkulierenden Stoffe nachweisen. Der so festgestellten negativen Phase folgt dann die positive. Ob aber dieser geringere Gehalt des Blutes an Opsoninen, und das gleiche gilt auch für Bakteriolysine, Antitoxine und Agglutinine, wirklich einen Zustand erhöhter Empfänglichkeit des Organismus — negative Phase der ersten Immunität — darstellt, ist experimentell schwer zu begründen (wegen der sogleich einsetzenden erhöhten Resistenz), durch Statistiken nicht für alle Infektionen einwandfrei bewiesen und daher von namhaften Forschern neuerdings für praktische Immunisierungsversuche jedenfalls als nicht ausschlaggebend erachtet (Pfeiffer, Friedberger, Kolle). Die negative Phase kann bezüglich des Gehaltes des zirkulierenden Blutes und der Körpersäfte an Schutzstoffen als nachgewiesen betrachtet werden. Ob aber damit auch der Gehalt des Gesamtkörpers an diesen spezifischen Stoffen sowie die Immunität der Gewebe herabgesetzt ist, ist noch nicht einwandfrei experimentell begründet. Die Erfahrungen, die mit aktiver Schutzimpfung

in der Praxis gesammelt sind, sprechen gegen das Vorkommen einer „negativen Phase“ in dem Sinne, daß die Empfänglichkeit eines Individuums nach der Injektion von Schutzimpfstoffen herabgesetzt ist.

Die durch aktive Immunisierung erzeugte Immunität äußert sich nun verschiedenen Infektionsweisen eines spezifischen Erregers gegenüber verschieden. Es kann z. B. durch ein Immunisierungsverfahren eine Immunität von erheblicher Intensität gegenüber der natürlichen Infektion erzeugt werden. Bei experimenteller Einverleibung größerer Bakterienmengen, die den Organismus gewissermaßen überschwemmen, aber kann die gegen die natürliche Ansteckung ausreichende Immunität im Stiche lassen. Der Grund für diese Erscheinung kann darin liegen, daß der Organismus zwar infektionsfest, aber nicht giftfest gegen die in den Mikroben selbst enthaltenen Giftstoffe (Endotoxine) geworden war. Sobald nämlich die intracellulären Gifte der Bakterienzellen, deren Substanz in dem immunisierten Tiere gerade unter dem Einflusse der spezifischen Schutzstoffe der Auflösung verfällt, in zu großer Menge frei und resorbiert werden, kann der Tod der Tiere infolge der Giftwirkung eintreten. Denn die Immunität, wie sie durch die hier zu besprechenden Methoden der Schutzimpfung erzeugt wird, ist keine antitoxische. Ein gegen die lebenden Pest-, Cholera-, Typhus- usw. Infektionsstoffe geschützter Organismus ist gegen die Vergiftung mit den Bakterienzellgiften (sogenannte Endotoxine R. Pfeiffers) der genannten Infektionserreger, sobald diese Gifte nur in genügender Menge in dem immunen Organismus zur Wirkung gelangen können, machtlos. Zudem muß bei den meisten künstlichen Infektionen die Dosis des Infektionsstoffes erheblich größer gewählt werden, als sie bei natürlichen Ansteckungen in Aktion tritt. Deshalb werden bei experimenteller Infektion große Mengen von spezifischen Schutzstoffen sofort lokal gebunden. Diese Erwägungen müssen bei experimenteller Prüfung von Immunisierungsmethoden an Tieren stets in Rechnung gezogen werden.

Die Menge des Impfstoffes spielt bei einigen Verfahren eine Rolle, bei anderen ist sie von geringerer Bedeutung für den Grad und die Dauer der erzielten Immunität. Namentlich bei abgetöteten Erregern sind die quantitativen Verhältnisse vielfach ausschlaggebend. Je größer die Dosis des Impfstoffes ist, desto stärker ist im allgemeinen die Reaktion des Organismus und im engsten Zusammenhang damit die Höhe des erzielten Impfschutzes. In anderen Fällen ist es gleichgültig, ob viel oder wenig Impfstoff zur Erzielung aktiver Immunität verwandt wird. Bei den Pocken z. B. kann durch Einreibung kleinster Mengen abgeschwächten Pockenvirus (Kuhpocken) an einer einzigen Hautstelle, wodurch nur ein scharf begrenzter lokaler Prozeß hervorgerufen wird, eine ebenso langdauernde Immunität etabliert werden, wie durch Erzeugung einer großen Anzahl von Impfpusteln. Abgeschwächte Infektionserreger können, wie dies Beispiel zeigt, denselben oder fast denselben Erfolg bzw. Grad der Immunität erzeugen, wie vollvirulente. Da ferner ganz leichte Erkrankungen, hervorgerufen durch vollvirulente Keime, den gleichen Immunitätsgrad für eine ebensolche Zeitdauer (z. B. Lebenszeit bei Schweinerotlauf) wie schwere Infektionen bedingen

können, so muß neben der Qualität und Quantität der Antigene die Reaktionsfähigkeit des Individuums bei allen diesen Prozessen mit berücksichtigt werden.

Jeder Immunisator weiß aus Erfahrung, wie die Art und der Ort der Applikation der Antigene für den Grad und den Verlauf der Immunisierung ausschlaggebend sein können. Wie Roux & Borrel zeigten, sind die gegen die subkutane Infektion mit Tetanus immunisierten Kaninchen gegen die intracerebrale Infektion nicht geschützt. Diese Tatsache steht durchaus im Einklang mit der schon früher von R. Koch ermittelten, daß die Pasteursche Milzbrandimpfung zwar einen relativ sicheren Schutz gegen die Infektion von der Haut, nicht aber gegen die nach Verfütterung des Milzbrandvirus vom Darm erfolgende Infektion gewährt. Während in diesen Beispielen der durch aktive Immunisierung erzeugte Schutz nur gegenüber bestimmten Infektionsarten wirksam ist, ist in anderen Fällen nur dann eine Immunität zu erzielen, wenn das Antigen an einer bestimmten Körperstelle einverleibt wird. Diese Vorgänge bilden das Bindeglied zwischen der allgemeinen Immunität und der schon besprochenen lokalen Immunität und lokalen Resistenz.

Die aktive Immunisierung ist nun nicht nur für prophylaktische Zwecke als Schutzimpfung angewandt, sondern schon in den ersten Zeiten der wissenschaftlichen Immunitätsperiode zur Immunisierung des schon infizierten Organismus herangezogen worden. Hier haben wir die spezifische Bakteriotherapie vor uns. Wenn es sich um lokale infektiöse Prozesse handelt, bei denen der Organismus des Individuums durch die aktive Immunisierung mit den gleichen Infektionserregern gegen die Ausbreitung der letzteren geschützt werden soll, so ist hier das Bindeglied zwischen prophylaktischer und therapeutischer Immunisierung gegeben. Das bekannteste Beispiel für die spezifische Immunitäts-Reaktion des infizierten Organismus auf die erneute Einverleibung der Erreger oder ihrer Gifte ist die von R. Koch eingeführte Tuberkulinbehandlung der Tuberkulösen. Sie ist wesentlich stärker als diejenige des gesunden Individuums. Das erkrankte Individuum reagiert aber nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ anders, als das gesunde, daher spezifisch. Die Ursache dieses Phänomens ist zum größten Teil auf Ueberempfindlichkeit zurückzuführen. (Siehe die einschlägigen Kapitel bei Tuberkulose, Band V.)

Verlangt schon die Immunisierung von gesunden Menschen oder Tieren zur Erlangung höherer Immunitätsgrade große Erfahrung seitens des Immunisators, so ist das in verstärktem Maße bezüglich der bakteriotherapeutischen Immunisierung von Individuen, die an akuten und chronischen Infektionen leiden, der Fall. Individualisierung und genaue Beobachtung der zu Immunisierenden, bezüglich des Verlaufs, der örtlichen und allgemeinen Reaktion, des Körpergewichts, des Fiebers sind notwendig. Die Dosierung der Antigene, sowie die Intervalle der Injektionen müssen durch Erfahrung und Beobachtung genau von Fall zu Fall bestimmt werden.

Bei akuten Infektionskrankheiten wurde das Prinzip der spezifischen aktiven Immunisierung mit abgetöteten Erregern zuerst von Beumer & Peiper, nach ihnen von Petruschky

versucht. Diese Autoren behandelten Typhuskranke mit dem von lebenden Bakterien befreiten Filtrate von Typhuskulturen oder mit abgetöteten Agarkulturen des Typhusbacillus. Die Heilerfolge waren allerdings so gering, daß diese Versuche von anderen Autoren nicht weiter verfolgt wurden und deshalb bald in Vergessenheit gerieten.

Einen neuen Aufschwung hat die spezifische Bakteriotherapie nicht nur der akuten, sondern auch einiger chronisch verlaufender bakterieller Infektionskrankheiten mit der Einführung einer neuen Technik zur Verfolgung des Immunisierungsverlaufes durch Almroth Wright genommen. Dieser untersuchte die opsonische Kraft des Blutserums von Menschen, die an Furunkulose litten, und stellte fest, daß bei diesen der Gehalt des Serums an Staphylokokken-Opsoninen im Vergleich zu Gesunden erheblich herabgesetzt war. Die Ausdehnung der gleichen Versuche auf chronisch-lokale Tuberkulose zeigte, daß hier ähnliche Verhältnisse vorlagen. Wright versuchte nun die opsonische Kraft des Blutserums der an lokalisierten Staphylokokken- und Tuberkulose-Infektion leidenden Menschen zu erhöhen. Der Ausdruck „opsonische Kraft" ist allerdings, wie wir sehen werden, nicht ganz zutreffend, denn es handelt sich bei dem mit spezifischen Produkten behandelten Menschen nicht mehr um die Wirkung von Opsoninen, d. h. denjenigen thermolabilen Stoffen des Normalserums, welche die Bakterien phagocytierbar machen, sondern um die Wirkung von Bakteriotropinen, d. h. den thermostabilen spezifischen Antikörpern. Wright erklärt das Fehlen dieser zur Heilung der Infektion nötigen Stoffe bei den mit Furunkulose und lokaler Tuberkulose der Haut behafteten Menschen mit einer mangelhaften Antikörperbildung infolge ungenügender Resorption der Antigene. Bei denjenigen Menschen, bei denen z. B. die Furunkel spontan ausheilen, findet vom lokalen Krankheitsherde aus eine heftigere Antigenresorption statt und es erfolgt hierdurch eine spontane Antikörperbildung, die bei genügender Durchströmung der erkrankten Stellen mit Bakteriotropinen zur Heilung führt. Derartig spontane Immunisierungen bei lokalen Krankheiten sind, wie Wright sich ausdrückt, bedingt durch „Autoinokulation". Es wird angenommen, daß durch bestimmte äußere oder innere Ursachen, z. B. eine stärkere Körperbewegung, Krankheitserreger oder deren Gifte ins Blut eindringen und nun den Reaktionsprozeß des Körpers auslösen. Von Wright wird der ganze spontane Heilungsvorgang und auch die infolge Einverleibung spezifischer Produkte eintretende Heilung chronischer Infektionen zurückgeführt auf die vermehrte Bildung der die Bakterien phagocytierbar machenden Antikörper.

Es müssen nach Wright also zwei Faktoren zusammenkommen, wenn eine chronische, nicht zur Heilung neigende Infektion bakteriotherapeutisch mit Erfolg beeinflußt werden soll. Erstens ist die Erzeugung von Antikörpern anzuregen und zweitens müssen Maßnahmen getroffen werden, um die lokal erkrankten Körperstellen mit den spezifischen Antikörpern reichlich zu versorgen. Der erste Faktor ist gegeben in richtig dosierter Einverleibung der abgetöteten Erreger der betreffenden Infektion, die am besten aus den Krankheitsprodukten des Kranken, bei dem die Immunisierung vorgenommen werden soll, zu züchten sind. Durch lokale Maßnahmen, z. B. Kataplasmen, Bestrahlung mit differentem Licht, Einführung

von osmotisch wirkenden Substanzen (z. B. Zucker) in die Gewebe muß die zweite Bedingung erfüllt werden, damit das Blut und die Lymphe, welche die Antikörper enthalten, den Geweben reichlich zugeführt werden.

Keinesfalls ist es gerechtfertigt, verallgemeinernd die Opsonine und Bakteriotropine zur Erklärung aller Immunisierungsvorgänge heranzuziehen und ihnen eine ganz überragende Bedeutung gegenüber den anderen allgemein als spezifisch anerkannten wohlcharakterisierten Antikörpern, z. B. den Bakteriolysinen R. Pfeiffers, zuzuweisen, wie dies schon von einzelnen Autoren versucht worden ist. Eine derartige Anschauung kann schon deshalb nicht zutreffend sein, weil in vielen Fällen die Phagocyten allein, ohne irgendwelche Beeinflussung durch Opsonine und Bakteriotropine, in vitro Bakterien, wenn auch oft regellos, aufnehmen. Es hängt vielfach auch von der Eigenart eines Bakterienstammes ab, ob er leicht oder schwer phagocytierbar ist. Bei Milzbrandbacillen und Streptokokken geht die Phagocytierbarkeit mit der Virulenz parallel, bei Pest- und Diphtheriebacillen dagegen nicht. Die Ursachen der spontanen Phagocytose sind noch nicht genügend erforscht. In ihr ist jedenfalls ein beachtenswerter Einwand gegen die Verallgemeinerung der Opsoninlehre gegeben.

Auch in der Praxis der Bakteriotherapie hat die Einführung des opsonischen Index sich nicht bewährt und ist heute fast überall von den Bakteriotherapeuten wieder aufgegeben. Denn wenn schon die Bestimmung des Index mit den allergrößten Schwierigkeiten verknüpft und niemals genau ausführbar ist, so hat die Benutzung des Index für die Dosierungsfrage der Impfstoffe und die Bemessung der Intervalle völlig in der Praxis versagt.

Es ist notwendig, ganz bestimmte Kriterien für die Beurteilung der verschiedenen Immunisierungsverfahren und das Zustandekommen oder Nichtzustandekommen einer wahren Immunität heranzuziehen. In erster Linie kommt hier das Experiment in Frage. Der Tierversuch kann in der Hand des Geübten und, sobald nur gewisse Fehlerquellen vermieden werden, wie sie die oben auseinandergesetzten Resistenzerscheinungen bedingen können, außerordentlich eindeutige und unwiderlegliche Tatsachen bezüglich der Immunitätsverhältnisse zutage fördern. Das gleiche gilt für die Beobachtung am Menschen, sobald es sich um Krankheiten handelt, für welche die Mehrzahl aller Menschen empfänglich ist und welche leicht wahrnehmbare, unzweideutige Symptome hervorrufen. Wenn man z. B. beobachtet, daß Menschen, welche mit Kuhpocken geimpft wurden, für die Ansteckung mit natürlichen Pocken nicht mehr empfänglich sind, so beweist eine solche Beobachtung die Wirksamkeit des Immunisierungsverfahren, selbst wenn die Beobachtungsreihe nur eine ganz kleine Anzahl von Menschen umfaßt. Auch bei manchen Tierkrankheiten z. B. bei der Rinderpest, können ganz kleine Beobachtungsreihen viel beweisen. Denn die Rinderpest ist eine Krankheit, welche fast jedes Rind befällt und eine Mortalität von mehr als 90 Proz. besitzt. Bei allen Krankheiten, bei denen die Mortalität nur eine geringe ist und auch der Charakter der Epidemie infolge verschiedener Virulenz des

Infektionsstoffes und anderer Bedingungen erfahrungsgemäß wechselt, sind kleine Beobachtungsreihen nicht ausreichend.

Es ist in diesen Fällen die Statistik heranzuziehen. Man muß sich allerdings stets vor Augen halten, daß die medizinische Statistik außerordentlich viel leisten kann, wie sie über einzelne Probleme der Epidemiologie bereits Aufschluß gegeben hat, aber man muß andererseits auch bedenken, daß eine große Anzahl von Fehlerquellen gerade bei den auf Zahlenberechnungen sich aufbauenden Schlußfolgerungen in diesen epidemiologischen Fragen mit unterlaufen kann. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Immunisierungsmethode nicht obligatorisch für alle Bewohner eines von der Seuche heimgesuchten Distriktes durchgeführt wird, sondern wenn nur ein Teil der Bewohner geimpft wird. Derartige Verhältnisse liegen z. B. in Indien vor, bezüglich der Schutzimpfungen gegen Cholera und Pest, wie sie von Haffkine ausgeführt und dann von H. Bitter eingehend studiert und kritisiert sind, oder z. B. der von Murata in Japan nach Kolles Methode durchgeführten Choleraschutzimpfung. Aber selbst bei obligatorischer Impfung aller Einwohner in bestimmten Distrikten sind die auf Zahlen beruhenden Schlüsse über die Erfolge der Impfung häufig mit großer Reserve aufzunehmen, weil andere Einflüsse, die wir vielleicht gar noch nicht kennen, bei dem Erlöschen einer Epidemie in Frage kommen können. Die zeitlichen Schwankungen, wie sie manche Krankheiten aufweisen, sind ja bekannt; es kann durch zeitliche Koinzidenz solcher Schwankungen ein Erfolg einer Immunisierungsmethode vorgetäuscht werden. Bei Krankheiten, bei denen viele leichte Fälle vorkommen und bei denen die medizinische Statistik an sich schon ziemlich fehlerhaft ist, werden bezüglich der Beurteilung des Wertes von Schutzimpfungsverfahren die Fehler der Statistiken unter Umständen außerordentlich groß sein können (H. Bitters Kritik an Haffkine). Immerhin gelingt es auch zuweilen mit Hilfe der Statistik, wenn die Verhältnisse kritisch gewürdigt werden, Aufklärung über die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von Schutzimpfungsverfahren zu erhalten.

Für die Bewertung der Höhe der Immunität, die durch ein bestimmtes Verfahren erzielt wird, namentlich für vergleichende Studien, über den Eintritt und den Grad bzw. die Intensität der erzielten Immunität ist in erster Reihe der Nachweis von spezifischen Blutveränderungen, welche infolge der Schutzimpfung auftreten, maßgebend. Die Antitoxine kommen aus den oben auseinandergesetzten Gründen für die Schutzimpfung weniger in Betracht. Denn wir kennen bis jetzt noch keine Schutzimpfung mit löslichen Toxinen, die praktisch verwendbar wäre. Die Agglutinine sind als Indikatoren für die Immunität nicht zulässig, denn ihr Auftreten braucht nicht in direktem Zusammenhang mit dem Eintritt der Immunität zu stehen. Agglutinine können z. B. nach dem Ueberstehen eines Typhus, durch welchen das betreffende Individuum immun geworden ist, im Blutserum, dem dabei starke spezifisch-bakterizide Substanzen innewohnen, völlig fehlen, wie Stern, Verfasser u. a. zuerst nachweisen. Die Bildung der Agglutinine ist vielmehr aufzufassen als der Ausdruck einer Infektionsreaktion. Damit soll allerdings nicht in Abrede gestellt werden, daß unter gewissen Umständen ein hoher Gehalt des Serums an Agglutininen nicht doch Schlüsse auf Immunität gestattete. Na-

mentlich bei künstlicher Immunisierung von Tieren mit steigenden Dosen Antigen gehen hohe Immunitätsgrade häufig parallel mit einer Anhäufung von Agglutininen im Blute. Aber als allgemein gültiger Indikator für das Vorhandensein bzw. Fehlen von Immunität sind die Agglutinine nicht brauchbar. Denn bei manchen Bakterien, z. B. bei den Tuberkelbacillen, lassen sich bei Tieren stark agglutinierende Sera erzeugen, deren Schutzkraft sonst gleich Null ist (R. Koch, v. Behring & Römer, Arloing & Courmont).

Die wichtigste Rolle bei der Beurteilung der Schutzimpfungsverfahren mittels spezifischer Blutveränderungen spielt das Auftreten der Bakteriolysine und antiinfektiösen Schutzstoffe. Diese von R. Pfeiffer zuerst im Choleraserum gefundenen Körper sind bei Cholera- und Typhusschutzimpfungen mit Erfolg zum Vergleich verschiedener Verfahren herangezogen worden (R. Pfeiffer & W. Kolle, Kolle, Wassermann, Hetsch & Kutscher, Wright & Semple, Bassenge & Rimpau u. v. a.). Bei Menschen, welche Cholera und Typhus überstanden haben, sind die während der Rekonvaleszenz auftretenden Bakteriolysine identisch mit den Schutzstoffen, welche bei der künstlichen Immunisierung von Menschen und Tieren entstehen und sich durch den Tierversuch, am leichtesten bei Meerschweinchen, nachweisen lassen. Ein agglutinierendes Cholera- oder Typhusserum, das infolge chemischer Eingriffe keine Bakteriolysine enthält, wie sie sich durch den Pfeifferschen Versuch bestimmen lassen, schützt Meerschweinchen auch nicht gegen experimentelle Typhus- oder Cholerainfektion. Die Annahme der meisten auf diesem Gebiete erfahrensten und daher maßgebendsten Forscher geht heutzutage dahin, die Bakteriolysine und Schutzstoffe als einen ziemlich zuverlässigen Indikator für die Höhe des erreichten Impfschutzes aufzufassen. Auch bei Krankheiten, deren Erreger wir nicht kennen, kann man diese Stoffe, wenn auch mit größeren Schwierigkeiten, benutzen, so z. B. bei der Rinderpest (Kolle & Turner). Umgekehrt ist das Ausbleiben einer Bildung von spezifischen Stoffen als Folge der einmaligen Immunisierung, z. B. bei der Schutzpockenimpfung, Milzbrandimmunisierung usw. nicht als Beweismittel gegen den Eintritt einer Immunität zu verwerten. Da, wo spezifische Schutzstoffe nachzuweisen sind, können sie aber auch als Anhaltspunkte für die Dauer des erzielten Impfschutzes (Cholera und Typhus) herangezogen werden.

Für die Höhe des erzielten Impfschutzes ist die richtige Auswahl des Antigens von Bedeutung. Darin sind sich alle Immunisatoren einig, daß nicht jede Kultur gleich geeignet zur Immunisierung ist. Das gilt nicht nur für lebende und abgetötete, sondern vor allem für abgeschwächte Infektionserreger. Mit Recht betont man deshalb neuerdings, daß es notwendig ist, jede zur Immunisierung dienende Kultur auf ihre immunisatorische Kraft genau zu prüfen. Diese Kraft soll nach Wassermann mit dem Rezeptorenapparat der Bakterien in Beziehung stehen. Je mehr spezifische Rezeptoren, desto größer der Immunisierungswert. Deshalb kann es vorteilhaft sein, statt eines Bakterienstammes eine ganze Anzahl zur Immunisierung zu verwenden, statt eines monovalenten einen polyvalenten Impfstoff. Polyvalente Antigene sind namentlich bei der Immunisierung von Tieren zwecks Serumgewinnung benutzt, so von Wassermann & Ostertag bei der Schweineseuche, von Tavel, Denys, Meyer

bei Streptokokken. Bei Cholera, Typhus, Paratyphus und Pest sind, wie Pfeiffer, Kolle, Otto, Hetsch und Kutscher zeigten, bei Dysenterie nach Kruse & Lentz, monovalente Antigene genügend, weil der Rezeptorenapparat dieser Bakterien bei allen Stämmen ein ziemlich einheitlicher und großer ist.

Bezüglich der Intensität des durch ein Verfahren erzielten Schutzes läßt sich im allgemeinen sagen, daß dieselbe abhängig ist, abgesehen von der Art des Impfstoffes bzw. Dosis derselben, von individuellen und Rassenunterschieden des Impflings. Je größer die Dosis des Impfstoffes unter sonst gleichen Bedingungen ist, je heftiger die Attacke, welche der Körper infolgedessen durchmacht, sich gestaltet, desto stärker ist im allgemeinen der Impfschutz. Jedoch gilt dies nicht als allgemeines Gesetz, sondern wir finden gerade bei einigen Krankheiten, daß das Ueberstehen eines leichten Anfalles der natürlichen Erkrankung oft einen ebensogroßen Schutz hinterläßt, wie das Ueberstehen eines schweren Anfalles. Was für die natürliche Infektion gilt, besteht auch zu Recht bei der künstlichen Immunisierung. Bei abgetöteten Impfstoffen verleiht die mehrmalige Injektion ceteris paribus einen größeren Schutz als die einmalige Injektion. Hierbei darf die Dosis nicht zu gering gewählt werden. Die neuerlichen Angaben von Bassenge & Rimpau, daß sich durch mehrmalige Injektion minimalster Menge von Kulturenmasse ($^1/_{15}$ bis $^1/_5$ mg Agarkultur) z. B. bei Typhus abdominalis der gleiche Titerwert wie bei einmaliger Injektion größerer Mengen, 2—4 mg, erreichen läßt, bedürfen noch der Bestätigung. Es spielen bei der Reaktion, welche der Organismus infolge der Einwirkung der lebenden oder abgetöteten Infektionserreger durchmacht, die individuelle Empfänglichkeit und Rassenunterschiede eine Rolle. In kranken, infizierten oder schwächlichen Organismen verläuft die Reaktion in anderer Weise als in gesunden. Die Ursachen dieser Erscheinungen sind sehr komplexer Natur, sie lassen sich auch nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie erklären. Es ist allerdings für das Verständnis der Immunitätsvorgänge notwendig, daß man den Begriff des Reizes noch in umfassenderer Weise als es bisher von den meisten Autoren geschehen ist, welche sich mit diesen Fragen vom theoretischen Standpunkte aus beschäftigt haben, berücksichtigt. Die ersten Versuche, welche Kolle seinerzeit mit Immunisierung gegen Cholera an Menschen anstellte, zeigten bereits, daß auf Einverleibung ganz minimaler Bakterienmengen eine ganz gewaltige Produktion von Antikörpern seitens des Organismus stattfindet. Die quantitativ nachweisbare Menge der durch Injektion von 2 mg abgetöteter Choleravibrionen erzeugten spezifischen Cholerabakteriolysine ist so groß, daß sie durch die quantitativen Beziehungen von Bindung der Bakterienrezeptoren an die Zellenambozeptoren allein nicht erklärt werden kann. Das Mißverhältnis zwischen Antigenmenge und Antikörperbildung ist, wenn man rein chemische Bindungs- und Affinitätsgesetze als maßgebend betrachten wollte, zu groß. Hier muß eben der Begriff des Reizes eingefügt werden, ohne den wir weder die Entstehung der Antikörper noch das Zustandekommen der Immunität überhaupt vom biologischen Standpunkte aus erklären können. Der Reiz, welchen die einverleibten 2 mg Cholerakultur z. B. lokal auf den Gesamtorganismus der Geimpften entfalten — wir sehen die Folgen dieses Reizes zum Teil als heftige Reaktion des Körpers — führt zu einer

vermehrten Zelltätigkeit, unter deren Einfluß die Produktion und Abstoßung der spezifischen Rezeptoren stattfindet, welche genügen, um 6 000 000 Oesen Cholerabakterien im Meerschweinchenperitoneum abzutöten. Auch R. Pfeiffer und A. Wassermann haben sich auf Grund dieser sowie neuerer Versuche, die Bruck mit Toxinen mit demselben Ergebnis angestellt hat, zu der gleichen Auffassung, wie sie bereits vom Verf. nach seinen ersten Versuchen gefolgert und mitgeteilt war, bekannt. Auch Friedberger ist auf Grund seiner Versuche an Kaninchen zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Er fand, daß nach intravenöser Einverleibung die gleiche Menge Cholerakultur eine vielfach größere Wirkung in bezug auf Erzeugung von Ambozeptoren besaß als bei subkutaner oder intraperitonealer. Diese Tatsache läßt sich leicht mit Hilfe der Annahme erklären, daß der Reiz, welchen die Cholerabakterien auf die Antikörper bildenden Organe besitzen, eine ausschlaggebende Bedeutung bei diesem Vorgange besitzt.

Aber nicht nur bei dem aktiv, sondern auch bei dem passiv immunisierten Organismus ist der Zustand des Organismus, der durch die passive Immunität geschaffen wird, abhängig von der Art der im Serum enthaltenen spezifischen Immunkörper. Die Sera, welche Antitoxine enthalten, verleihen dem Körper eine Festigkeit gegen das spezifische Infektionsgift. Da diese letzteren Stoffe spezifisch sind, so sind auch die Antitoxine spezifisch. Wir kennen bereits eine Anzahl von spezifischen Antitoxinen, deren Entstehung ebenso wie diejenige der anderen Immunsubstanzen mit Hilfe der Ehrlichschen Seitenkettentheorie leichter, als durch andere Theorien verständlich wird. Das Nähere über die Antitoxine und die Ehrlichsche Seitenkettentheorie ist bei den einschlägigen Kapiteln (Bd. II und III) nachzusehen. Bei der durch antitoxische Sera übertragenen passiven Immunität findet eine direkte Abtötung der Infektionserreger durch die passiv übertragenen Schutzstoffe nicht statt, sondern der Körper entledigt sich nur der durch Antitoxine entgifteten Infektionserreger durch seine natürlichen Schutzkräfte. Hier liegen also sehr komplizierte Verhältnisse vor, über die wir zum Teil im einzelnen noch nicht aufgeklärt sind. Mehrfach ist schon auf das Wesen der antibakteriellen aktiven Immunität, die wir auch als Infektionsfestigkeit bezeichnen, aufmerksam gemacht worden. Die passive antiinfektiöse Immunität ist abhängig von dem Gehalt des Serums an antiinfektiösen Stoffen. Die Vorgänge sind hier ziemlich verwickelt. Wir kennen fast kein Immunserum, welches nur einen der verschiedenen, bei der aktiven antiinfektiösen Immunität in Frage kommenden Körper allein enthielte. Genau wie bei der aktiven antiinfektiösen Immunität sind vielmehr stets verschiedene Vorgänge an der Befreiung des passiv infektionsfest gemachten Organismus von Infektionserregern beteiligt. Neben den durch die grundlegenden Forschungen von Richard Pfeiffer aufgedeckten Vorgängen der Auflösung von Infektionserregern in den zellenfreien Körperflüssigkeiten (welche auf die Bakteriolysine zurückzuführen ist) spielen die anderen Antikörper auch eine Rolle. Es gehören hierher die Stoffe, welche die Infektionserreger für die Aufnahme von Freßzellen geeignet machen, die Opsonine von Wright und die Bakteriotropine von Neufeld. Durch die Auffindung dieser Körper

ist die Spezifizität der von Metschnikoff zuerst beobachteten Phagocytosevorgänge passiv immunisierter Tiere befriedigend erklärt.

Die Agglutinine sind, wenn sie auch sicher als ein die Befreiung des infizierten Organismus von eingedrungenen Infektionserregern beförderndes Agens aufgefaßt werden können, nur indirekt, z. B. durch die Immobilisierung beweglicher Bakterien, an der passiven Immunisierung beteiligt. Erheblich mehr dürften die komplementfixierenden Körper, deren Kenntnis wir Bordet & Gengou verdanken, und deren Bedeutung namentlich von Wassermann u. a. noch weiter geklärt ist, in Frage kommen. Bei den einzelnen Kapiteln der folgenden Bände, in welchen diese Immunkörper ausführlich beschrieben werden, ist das Nähere über die Eigenschaft dieser Körper und die durch sie ausgelösten Vorgänge in dem passiv immunisierten Organismus auseinandergesetzt. Eine hervorragende Rolle bei der antiinfektiösen passiven Immunisierung durch Serum spielt dann ferner der Gehalt des Körpers an Stoffen, die schon normalerweise in ihm vorhanden sind und bei der natürlichen Immunität näher besprochen sind, die Alexine, die höchstwahrscheinlich mit dem Komplement identisch sind. Es sind das außerordentlich labile Körper, die außerhalb des Tier- und Menschenkörpers relativ rasch zugrunde gehen. So wird es auch verständlich, warum viele Sera, die einen hohen Grad von passiver Infektionsfestigkeit dem Tierkörper verleihen, im Reagenzglase so unwirksam sind, wenn ihnen nicht diese Komplemente oder Alexine des normalen Serums zugefügt werden.

Der Grad und die Dauer der Schutzwirkung, welche durch das Serum, sei es der giftfest gemachten oder infektionsfesten Tiere, den nicht immunen Individuen verliehen wird, ist wesentlich abhängig von zwei Faktoren. Erstens ist hier die Menge der spezifischen Schutzstoffe von Bedeutung. Je mehr der genannten Schutzstoffe ein Serum in der Mengeneinheit enthält, je hochwertiger es im Sinne der Immunitätslehre hergestellt ist, desto stärker wird auch die Schutzwirkung sein und um so länger wird sie im allgemeinen anhalten. Die zur passiven Immunisierung ausreichende Menge kann bei hochwertigem Serum sehr gering sein*). Es genügen dann Teile eines Kubikzentimeters, um Tiere von mehreren Kilo Gewicht gegen das Vielfache einer sicher tödlich infizierenden oder der tödlich vergiftenden Dosis zu schützen. Daneben kommt die Art und Weise, wie die Immunstoffe den zu immunisierenden Individuen einverleibt werden, in Frage. Bei subkutaner Einverleibung erfolgt die Aufnahme der injizierten Schutzstoffe in die Säftemasse des Körpers und dementsprechend auch im allgemeinen die Ausscheidung langsamer als bei intravenöser Injektion, während bei letzterer die Verdünnung und Verbreitung der Schutzstoffe in der Säftemasse zwar rasch erfolgt, aber auch entsprechend rasch wieder verschwindet.

---

*) Die Gewinnung hochwertiger Sera ist in verschiedenen Kapiteln besonders bearbeitet. Es sei hier vor allen Dingen auf die Beiträge des Verfassers in dem 2. Bande, sowie die Arbeit von Pick über die Antigene, die Beschreibung der Ehrlichschen Seitenkettentheorie und auf die Kapitel 1—5 des 2. Bandes hingewiesen. Als allgemein gültig kann hier nur folgendes gesagt werden: Zur Erzielung hochwertiger Sera, die sich für eine passive Immunisierung von starker Intensität und langer Dauer eignen, ist die Wahl der Antigene, mit denen die Immunisierung vorgenommen wird, von ebenso großer Bedeutung, wie die Art der Immunisierung selbst.

Von Einfluß auf die Dauer und Intensität der passiven Immunität ist nicht nur der Gehalt des Serums an Schutzstoffen, sondern zweitens auch die Tierart, von welcher die Sera herstammen. Nachdem es festgestellt war, daß die passiv übertragene Immunität dann verschwindet, wenn die Immunkörper ausgeschieden sind, wurde durch Präzipitationsversuche erkannt, daß diese Ausscheidung der Immunkörper bei der passiven Immunität mit der Eliminierung bzw. mit dem Verschwinden des fremdartigen Serums durch Abbau in den Körpersäften parallel geht. v. Behring machte zuerst die Beobachtung, daß bei der Benutzung von Immunstoffen, die derselben Tierart entstammen, zu der das zu immunisierende Individuum gehört, sich eine passive Immunität von sehr langer Dauer erzielen läßt. So fand er, daß Pferde, die mit Tetanusserum vorbehandelt waren, eine Immunität von mehrmonatlicher Dauer aufweisen, während es bekanntlich nicht gelingt, Mäuse und Meerschweinchen mit solchem Pferdeserum längere Zeit zu immunisieren. Das gleiche wurde dann bei Rinderpest von Danysz, Theiler & Bordet, von Koch, Kolle und Turner (s. Sobernheim, Rinderpest) festgestellt. Man bezeichnet die von der gleichen Tierart erzeugten Immunstoffe als Iso-Immunstoffe, im Gegensatz zu den Hetero-Immunstoffen, die von anderen Tierarten herstammen. Während der passiv zu immunisierende Organismus die Hetero-Immunstoffe offenbar sehr bald wieder ausscheidet oder auf irgendeine Weise paralysiert, werden die Iso-Immunstoffe nicht wie fremdartiges Eiweiß und fremdartige Immunstoffe durch eine Abwehrreaktion des Körpers ausgeschaltet bzw. rasch abgebaut, sondern sie verweilen oft lange Zeit im Körper. Ihre Ausscheidung kann ebenso wie diejenige der Hetero-Immunstoffe auch durch Urin und Kot, wie Behring & Kitashima sowie Vagédes fanden, erfolgen. Die Immunkörper als solche sind unter allen Umständen für das passiv zu immunisierende Individuum unschädlich. Etwaige Nebenerscheinungen und Reaktionen bei passiver Immunität sind nicht auf die Immunkörper selbst, sondern auf die gleichzeitig erfolgte Einverleibung des artfremden Eiweißes zurückzuführen. Derartige Erscheinungen gehören also in das Gebiet der Anaphylaxie bzw. Serumidiosynkrasie.

Als eine Unterart der passiven Immunisierung kann auch die Serumtherapie, namentlich bei manchen infektiösen Prozessen, betrachtet werden. Es wird hierbei von der passiv übertragenen Schutzwirkung des Serums nach stattgehabter Infektion Gebrauch gemacht. Die noch nicht von der Infektion ergriffenen Gewebe werden geschützt (Wassermann). Man kann deshalb auch mit Sobernheim und Wassermann die Serumtherapie von Infektionen als eine nachträgliche passive Immunisierung bezeichnen.

Es muß noch mit einigen Worten auf eine besondere Art der passiven Immunisierung eingegangen werden, die experimentell durch die Forschungen von Ehrlich näher aufgeklärt ist: die passive Immunisierung durch Vererbung. Von aktiv immunisierten Individuen wird hierbei die Immunität auf die Nachkommen passiv übertragen von der Mutter. Es gibt hier zwei Möglichkeiten: entweder werden Antikörper schon während der Entwickelung dem Fötus im Uterus durch das mütterliche Blut zugeführt, oder

aber die Immunisierung erfolgt erst nach der Geburt bei der Säugung durch die Milch. Aktive Immunität wird vom Vater durch das Sperma weder als Giftfestigkeit noch als Infektionsfestigkeit auf die Nachkommen übertragen. Es ist das ohne weiteres verständlich, weil auf die Nachkommen vom Vater ja nur ein nach dem Gewichte ganz verschwindend kleiner Teil von dem, was an Stoffmasse von der Mutter geliefert wird, übergeht. Durch EHRLICH, ferner durch EHRLICH & HÜBENER wurden bei Tetanus, Cholera, Milzbrand, sowie von WERNICKE bei Diphtherie diese Verhältnisse weiter geklärt bzw. bestätigt. DIEUDONNÉ zeigte, daß nicht nur die Schutzstoffe, Antitoxine, Bakteriolysine, sondern auch die Agglutinine durch die Säugung oder intrauterin übertragen werden können. Nicht bei allen Tierarten und allen Krankheiten findet allerdings, sei es auf dem Wege der Placenta, sei es auf dem Wege der Milch, eine Uebertragung von Schutzstoffen auf die Nachkommen immunisierter Tiere statt.

Daß es sich bei Vererbung hauptsächlich um eine passive Immunität, die von einer aktiv immunisierten Mutter auf die Nachkommen übergeht, handelt, wurde durch die Ammenvertauschungsversuche von EHRLICH festgestellt. EHRLICH vertauschte die Tiere einer immunisierten und einer normalen Maus wechselseitig. Es wurden nun die von einer normalen Mutter geworfenen Nachkommen von einer immunisierten, die von einer immunisierten Mutter geworfenen Mäuse aber von einer normalen Mutter gesäugt. Bei der experimentellen Prüfung der sämtlichen Mäuse auf Immunität konnte festgestellt werden, daß die von der normalen Mutter stammenden, nicht immunen Tiere durch die Milch der immunen Mutter einen Immunitätsgrad von ziemlicher Höhe erlangt hatten. Umgekehrt waren die anfänglich wie zuerst von einer Immunmutter gesäugten, immunen Tiere, nachdem sie einige Zeit von der normalen Mutter gesäugt waren, nicht mehr immun.

I. Aktive Immunisierung ohne Kombination mit passiver.

1. Immunisierung mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern.

Das Prinzip ist angewandt bei verschiedenen Krankheiten der Menschen und Tiere. Man geht dabei von der Voraussetzung aus, daß die experimentelle Einverleibung des Infektionsstoffes an einer ganz bestimmten Körperstelle, wie man das ja in der Hand hat, einen anderen Krankheitsverlauf bedingt, als die natürliche Ansteckung. Am deutlichsten tritt die Idee dieses Prinzips bei der Cholera-Schutzimpfung zutage, wenn man nach FERRANS Vorbilde verfährt. FERRAN und später HAFFKINE zeigten, daß die Cholerabakterien, welche bei Einverleibung per os vom Darm so außerordentlich deletäre Wirkungen für den Menschen entfalten, bei Einspritzung in das Unterhautzellgewebe so gut wie unschädlich sind. Sie erzeugen dort nur eine lokale, allerdings sehr schmerzhafte Reaktion, an die sich Fieber und Allgemeinsymptome anschließen, aber sie gehen zugrunde im Unterhautzellgewebe, ohne eine Infektion des Körpers herbeizuführen. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Impfung gegen die Lungenseuche. Schon von ROCHEBRYNE (zitiert nach DIEUDONNÉ) ist berichtet worden, daß die Bewohner Senegam-

biens ihre Rinder künstlich gegen die Lungenseuche dadurch schützen, daß sie etwas Saft von der Lunge eines an dieser Krankheit gestorbenen Tieres mittels eines Messerstichs gesunden Tieren an der Haut über der Schnauze einimpfen. Bei der Lungenseuche, wie sie in Europa vorkommt, ist schon von Willems ein ähnliches Verfahren beschrieben worden. Es zeigte sich bei den Versuchen des Genannten, daß die Verimpfung von infektiösem Lungensaft auf die Bauchhaut gesunder Tiere eine tödlich verlaufende Krankheit hervorruft. Impft man dagegen dasselbe Material in das Unterhautzellgewebe des Schweifes, so erfolgt nur eine lokale mit Nekrose verlaufende Entzündung, infolge deren die Tiere nur leicht erkranken und zu gleicher Zeit gegen die natürliche Ansteckung immunisiert werden.

Schon lange vorher war die künstliche Uebertragung der Variola, die sogenannte Variolation, in China um das Jahr 1000 und später auch in Indien von den Priestern im weitesten Umfange zur Ausführung gelangt. Es wurde dabei so verfahren, daß von Pockenkranken, die eine leichte Form der Variola hatten, aus dem Pustelinhalt Material entnommen und an Fäden angetrocknet wurde. Das angetrocknete Material stellte den Impfstoff dar und wurde gesunden Menschen in die Haut einverleibt. Von Lady Montague wurde dieses Verfahren im Jahre 1721 auch in Europa bekannt gemacht und ist, bis das Jennersche Impfverfahren bekannt war, in großem Umfange angewendet worden. Die Mortalität war — das steht über allem Zweifel erhaben — bei dieser künstlichen Blatternerkrankung eine viel geringere als bei der natürlichen Ansteckung. Sie erreichte im Gegensatz zur letzteren, bei welcher sie 60 bis 70 Proz. betragen kann, immerhin aber noch 10 bis 15 Proz. Da ferner durch diese künstliche Blatternimpfung, bei welcher ja ein vollvirulenter Infektionsstoff verwandt wird, die natürlichen Blattern auch noch verbreitet werden, weil solche künstlich Geblatterten sich genau so ansteckend erwiesen wie die natürlich an Blattern erkrankten Menschen, so wurde das Verfahren aufgegeben, allerdings erst gänzlich seit dem Bekanntwerden der Jennerschen Entdeckung. Gerade die Tatsache, daß von den künstlichen Blatternimpfungen Pockenepidemien mit schwerer Mortalität ausgehen können, zeigt, daß die geringere Mortalität bei der Variolation nicht auf Verwendung eines abgeschwächten Impfstoffes zurückzuführen ist, sondern auf den Umstand, daß das Virus nicht durch die natürlichen Eingangspforten (höchstwahrscheinlich die Schleimhäute des Respirationstractus), sondern von der Haut, einem verhältnismäßig wenig günstigen primären Angriffspunkte für das Blatterncontagium, aus in den Körper eindringt. Ein ganz ähnliches Verfahren stellte die künstliche Schafpockenimpfung dar. Bei dieser Krankheit der Schafe, welche den menschlichen Pocken außerordentlich ähnlich ist, wird in gleicher Weise die Krankheit künstlich übertragen. Das Verfahren besitzt die gleichen Nachteile wie das Variolationsverfahren, hat aber doch einen gewissen praktischen Wert.

Zu den Impfverfahren mit vollvirulenten lebenden Infektionserregern ist auch die Rinderpestimmunisierung mit Galle zu rechnen. Die Galle von Tieren, welche an Rinderpest gestorben sind, besitzt, wie R. Koch entdeckte, immunisierende Eigenschaften gegen die Seuche, wenn sie gesunden Tieren in der Dosis von ca. 10 ccm unter die Haut gespritzt wird. Dem Verfasser

(Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30) gelang es, in der Galle konstant durch Auszentrifugieren und mehrmaliges Waschen des Bodensatzes den vollvirulenten Rinderpestinfektionsstoff zu gewinnen. Der Bodensatz, welcher aus solcher Galle gewonnen war, tötete die Rinder genau so, wie das auf der Höhe der Krankheit entnommene infektiöse Blut. Hieraus geht hervor, daß die Galle der an Rinderpest verstorbenen Tiere die bisher rätselhafte Eigenschaft hat, den in ihr enthaltenen Infektionsstoff im Unterhautzellgewebe zu lokalisieren.

Endlich ist hier auch die Schutzimpfung gegen Texasfieber (seuchenhafte Hämoglobinurie der Rinder) anzuführen. Während wir es bei den bisher aufgezählten Verfahren mit Krankheiten, die durch Bakterien hervorgerufen werden, oder solchen, deren Erreger unbekannt sind, zu tun hatten, haben wir hier eine Krankheit vor uns, welche durch ein Protozoon, das Pyrosoma bigeminum, einen Blutschmarotzer, verursacht wird. Zur Schutzimpfung wird das Blut von jungen Tieren, welche einen Anfall der Krankheit überstanden haben, dann, wenn sich mikroskopisch nur ganz spärliche Pyrosomen nachweisen lassen, entnommen. Dieses Blut wird unter aseptischen Kautelen gewonnen, defibriniert und nun gesunden Tieren intravenös oder subkutan einverleibt. Am besten eignen sich zur Schutzimpfung junge Tiere, weil sie resistenter sind als alte Tiere. Namentlich trächtige Tiere und Milchkühe sind wegen zu hoher Empfänglichkeit auszuschließen. Während die Mortalität bei der natürlichen Erkrankung, welche durch Vermittlung von Zecken erfolgt, im Durchschnitt 30–40 Proz. beträgt, ist bei dieser experimentellen Einverleibung die Mortalität nach den Versuchen von Theobald Smith, Pound, Kilborne, R. Koch, Theiler, Kolle, Knuth u. a. meist eine erheblich geringere. Bei der natürlichen Infektionsweise kommen höchstwahrscheinlich Entwickelungsformen der Parasiten zur Wirkung, welche infolge geschlechtlicher Vermehrung in den Zecken gebildet worden sind. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die geringere Mortalität bei der experimentellen Erzeugung der Krankheit darauf beruht, daß hier meistens den Tieren nur ganz bestimmte Entwickelungsstadien der Parasiten, die einen konstanteren Virulenzgrad als die in den Zecken vorhandenen Stadien besitzen, einverleibt werden. Auch bei dem afrikanischen Küstenfieber der Rinder, einer dem Texasfieber nahestehenden Blutkrankheit des Rindviehes, ist von R. Koch eine auf ähnlichen Prinzipien beruhende Schutzimpfung empfohlen worden.

Aus den hier mitgeteilten Beispielen, die noch vermehrt werden könnten, ergibt sich schon die Tatsache, daß die Einverleibung virulenter Erreger, auch in kleinsten Mengen, für praktische Zwecke nur mit großer Vorsicht heranzuziehen ist. Bei Schutzimpfungsverfahren im Großen können nach dieser Methode die Infektionserreger unter Umständen so verbreitet werden, daß es zur Entstehung einer Epidemie bzw. Epizootie kommt. Deshalb wird diese Methode nur für wenige Infektionskrankheiten heute noch herangezogen. Bei den hochinfektiösen Erregern, wie den Pocken, dem Milzbrand, ist sie ganz aufgegeben. Aber die Verwendung der lebenden virulenten Infektionserreger für Zwecke der Schutzimpfung oder der aktiven Immunisierung von Tieren zwecks Serumgewinnung hat doch zur Erforschung und zum Studium der Immunitätsvorgänge viel beigetragen. Für die Erzielung hochgradiger Immunität scheint die Einverleibung

virulenter Mikroben, sei es auf künstliche oder natürliche Weise, notwendig zu sein.

2. Immunisierung mit abgeschwächten Infektionserregern.

Die künstliche Abschwächung der Infektionserreger kann auf verschiedene Weise erfolgen, und zwar a) mittels Passage des Infektionsstoffes durch verschiedene Tierarten, b) durch chemische, c) durch physikalische Mittel, d) durch eine Kombination der unter a—c aufgezählten Verfahren.

a) Das klassische Beispiel für die Abschwächung eines Infektionsstoffes mittels Passage durch den Körper einer Tierrasse ist die Abschwächung des noch unbekannten Variolavirus. Man hatte zuerst wohl in England in der Mitte des 18. Jahrhunderts beobachtet, daß Menschen, welche die sogenannten Kuhpocken überstanden haben, gegen die menschlichen Pocken, die Variola, geschützt sind. Jenner war der erste, welcher diese auch in seiner Heimat Glocester bereits unter dem Volke bekannte Tatsache näher studierte und sie im Jahre 1789 zuerst der wissenschaftlichen medizinischen Welt mitteilte. Wie spätere Untersuchungen, die auch bis in die neueste Zeit fortgesetzt sind, gezeigt haben, sind die Kuhpocken identisch mit echten menschlichen Pocken. Denn es ist gelungen, mit Material von Menschenpocken durch Verimpfung auf Kälber Kuhpocken zu erzeugen (L. Pfeiffer, Freyer u. a.). Umgekehrt werden die Kuhpocken zuweilen auch auf Menschen, welche sich beim Melken pockenkranker Kühe an den Fingern verletzten, übertragen. Jenner zeigte, daß auch von Mensch zu Mensch diese Kuhpocken weiter verimpft werden können, und gründete darauf sein Schutzimpfungsverfahren. Die Kuhpocken, Vaccine genannt, ein „Vaccin" im wahrsten Sinne des Wortes, sind so abgeschwächt, daß sie beim Menschen nur zu lokalen Erkrankungen an der Haut, den Impfpusteln, und zuweilen zu geringen Allgemeinerscheinungen, leichten Fieberbewegungen und Drüsenschwellung führen. Nie dagegen können schwere oder tödliche Erkrankungen von der Vaccination als solcher direkt ausgehen, oder wirkliche Variola oder Varioloisepidemien durch die Impfung hervorgerufen werden. Die Vaccination ist ein geradezu ideales Immunisierungsverfahren. Die Schutzkraft, welche das Jennersche Verfahren beim Menschen gegen die natürliche Infektion mit Variola hinterläßt, ist indessen keine zeitlich unbeschränkte. Während man anfangs annahm, daß die Vaccination dem Geimpften für Lebenszeit Schutz verliehe, hat man sich durch die späteren Erfahrungen davon überzeugen müssen, daß dieser Schutz im allgemeinen nur auf 8—10 Jahre zu veranschlagen ist. Man muß daher, um einen Menschen dauernd gegen Variola zu schützen, die Impfung in Zwischenräumen von ungefähr 10 Jahren wiederholen. Um die Wirksamkeit seines Verfahrens zu demonstrieren, wurden von Jenner und vielen anderen englischen Aerzten die mit Kuhpocken geimpften Individuen nach einiger Zeit mit echten Menschenblattern geimpft. Es zeigte sich dabei, daß nur äußerst selten die Blattern in Form einer schwereren Erkrankung bei den schutzgeimpften Personen zum Ausbruch kamen. Bei weitaus der Mehrzahl trat überhaupt keine Erkrankung auf die Blatterung hin ein und auch bei denen, bei welchen es zu einer allgemeinen Erkrankung kam, erfolgte fast stets Genesung. Die Vaccination

hinterläßt also eine mehr oder weniger komplette Immunität von wechselnder Dauer. Die Schwankungen in der Höhe und Dauer der Immunität sind weniger durch die Virulenz des Impfstoffes oder die Intensität der Reaktion, als durch die Individualität des Impflings bedingt. In den Ländern, in welchen die Schutzpockenimpfung aller Kinder und die Revaccination zwischen dem 10. und 12. Lebensjahre obligatorisch durch gesetzliche Maßnahmen garantiert und durchgeführt wird, sind die früher so gefürchteten Blatternepidemien seitdem verschwunden, während in allen Ländern ohne Impfzwang die hohe Pockenmorbidität und -mortalität sich bis jetzt erhalten hat. Es zeigt sich, daß die politische Grenze, die ja auch die Grenze für die örtliche Verteilung der Schutzgeimpften und Nichtgeimpften ist, eine Mauer für die Weiterverbreitung des Infektionsstoffes von den von Pocken durchseuchten Ländern in pockenfreie Länder bildet. Die Uebertragung der Kuhpocken von Mensch zu Mensch, wie sie anfangs von Jenner in Form der Arm-zu-Armimpfung ausgeführt wurde, ist in den meisten Ländern mit Impfzwang heutzutage verlassen worden. An Stelle der humanisierten Lymphe wird jetzt fast allgemein die animale Lymphe angewendet. Sie wird von Kälbern gewonnen. Man überträgt das Contagium der Menschenpocken, Pustelinhalt von spontanen Variolafällen z. B. auf Kälber, erzielt auf diese Weise typische Kuhpocken und impft dieselben nun von Kalb zu Kalb weiter. Schon nach einer oder zwei Generationen kann man den Infektionsstoff von den Kälbern auf den Menschen zurückimpfen und erzeugt dort nur eine lokale Erkrankung, ganz wie sie Jenner bei seinen ersten Kuhpockenimpfungen hervorrief. Ueber die Einzelheiten der Pockenschutzimpfung und Lymphegewinnung siehe Carrière & Tomarkin, Pocken, Bd. VIII. Die Gewinnung der Lymphe wird heutzutage in staatlichen oder privaten Anstalten ausgeführt, für deren Betrieb ganz bestimmte gesetzliche Vorschriften gelten, damit Impfschädigungen, wie sie durch unsaubere oder unsachgemäße Berührung des Impfstoffes bedingt sein könnten, vermieden werden. Dieselben beziehen sich auf die Wartung und Pflege der Tiere, die Stallräumlichkeiten, die Gewinnung des Impfstoffes, seine Abfüllung usw. Eine zusammenfassende Uebersicht über die Geschichte der Pocken und einschlägige Verhältnisse findet sich bei Kübler, Geschichte der Pocken, Bibliothek von Coler, Bd. II.

Das Prinzip der Abschwächung eines Infektionsstoffes durch Passage desselben durch bestimmte Tierarten wurde von Pasteur (l. c.) in zielbewußter Weise beim Schweinerotlauf angewandt. Pasteur fand, daß die Schweinerotlaufbacillen, nachdem sie den Kaninchenkörper passiert hatten, für Schweine abgeschwächt wurden, daß sie dagegen nach Passage durch Tauben eine Steigerung ihrer Virulenz für Schweine erfuhren. Er verwandte zur Schutzimpfung zunächst den ersteren Impfstoff (Kaninchenvaccin) und spritzte 12 Tage später denselben Schweinen das stärkere Vaccin II (Taubenvaccin) subkutan ein. Das Pasteursche Verfahren hat zuweilen recht gute Resultate gegeben, ist aber später in der Praxis verlassen worden, weil sich die Virulenz des Infektionsstoffes durch die Abschwächungsverfahren doch nicht immer so überwachen ließ, daß man in ungefährlicher Weise das Verfahren in der Praxis anwenden konnte. Es spielt die Resistenz der Schweine eine große Rolle,

insofern als feinere Rassen empfindlicher sind, als die wenig veredelten. Es wird für das Pasteursche Verfahren heute meist das Verfahren der kombinierten aktiven und passiven Immunisierung angewendet, worauf weiter unten zurückgekommen werden wird.

Auch bei Milzbrand war eine Abschwächung durch Tierpassage gelungen. Da man aber andere Mittel hat, um den Milzbrandbacillus leicht und rasch abzuschwächen, so wird diese Methode der Abschwächung beim Milzbrand in der Veterinärpraxis nicht mehr benutzt.

In neuerer Zeit ist von Koch, v. Behring u. a. eine Immunisierung gegen Tuberkulose für Rinder (Neufeld, Deutsch. med. Wochenschr., 1903) mittels Tuberkelbacillen, welche vom Menschen stammen und deshalb für die Rinder sehr wenig pathogen sind, versucht worden. Daraus geht wieder hervor, daß der Typ. humanus und bovinus des Tuberkelbacillus einer Bakterienspecies angehören, trotzdem sie gewisse biologische Unterschiede besitzen.

Von R. Koch ist bei einer Protozoenkrankheit, der Tsetsekrankheit, deren Ursache das Trypanosoma brucei ist, eine Schutzimpfung, die auf ähnlichen Prinzipien beruht, wie sie hier besprochen worden, vorgeschlagen worden. Koch fand (Deutsches Kolonialblatt, 1902), daß vom Rinde stammende Tsetseparasiten, nachdem sie eine Anzahl von Passagen durch Hunde gemacht hatten, bei Rückübertragung auf die Rinder nicht die schwere, stets zum Tode führende Trypanosomeninfektion, sondern meistens eine leichte Erkrankung zur Folge hatten. Diese Beobachtung wurde von Schilling und anderen bestätigt. Es sind von Martini unter Kochs Leitung im Institut für Infektionskrankheiten größere Versuchsreihen mit den Tsetseparasiten, welche durch verschiedene Tierarten geschickt waren, nach ähnlichen Grundsätzen ausgeführt worden. Auch von Nocard, Laveran, Mesnil, C. Schilling (Ann. Pasteur, 1902) sind solche Versuche angestellt. Wenngleich das Urteil noch nicht ganz darüber abgeschlossen ist (Schilling), ob es gelingt, durch diese experimentell einverleibten, abgeschwächten Tsetsetrypanosomen eine Immunität von längerer Dauer gegen die natürliche Ansteckung bei den geimpften Tieren zu erzielen, so darf doch die Tatsache als gesichert gelten, daß die Trypanosomen durch längeren Aufenthalt in einer Tierart ihre Infektiosität für andere Tierarten bis zu einem gewissen Grade einbüßen. Es ist möglich, mittels der abgeschwächten Parasiten Tiere gegen eine später folgende Einverleibung von vollvirulentem Blut tsetsekranker Tiere zu schützen.

b) Abschwächung durch chemische Mittel. Diese Methode, welche zuerst von Pasteur angewandt wurde, und zwar bei der Abschwächung des Milzbrandes, bedient sich verschiedener chemischer Präparate. Es wird dabei so verfahren, daß Chemikalien, welche bakterienfeindliche oder entwickelungshemmende Eigenschaften besitzen, in ganz schwachen Konzentrationen den Nährböden zugesetzt werden. Durch länger dauernde Züchtung der Bakterien in diesen Nährböden gelingt es, eine Herabsetzung der Tierpathogenität der Kulturen zu erzielen. Bei Milzbrand kann zu gleicher Zeit bei Verwendung gewisser Chemikalien neben der Abschwächung auch ein Verlust der Sporenbildung eintreten. Bei anderen

Bakterien ist bisher eine Verwendung von chemischen Mitteln zur Herstellung von Vaccins nicht als zuverlässig erkannt worden.

Der Sauerstoff der Luft hat für verschiedene Bakterien einen virulenzschädigenden Einfluß. So konnte PASTEUR zeigen, daß die Abschwächung von Hühnercholerakulturen, welche beim Aufbewahren derselben in gewöhnlichen Kulturgefäßen erfolgt, auf der Wirkung des Luftsauerstoffes beruht. Sobald der Zutritt des Sauerstoffes abgeschnitten wird, hält sich die Virulenz der Kulturen. Die Abschwächung vieler pathogener Mikroorganismen, wie sie sich in bakteriologischen Laboratorien ohne unser Zutun bei Aufbewahrung und Fortzüchtung der Kulturen fortdauernd vollzieht, beruht zum Teile mit auf der Wirkung des Sauerstoffes der Luft. Bei Pestkulturen z. B. tritt die Abschwächung nicht oder nur in geringem Grade ein, wenn die Agarröhrchen, in denen die Kulturen gewachsen sind, abgeschmolzen werden.

c) Abschwächung durch physikalische Mittel. Das Licht, die Elektrizität, hoher Druck, sind bis jetzt nicht mit Erfolg zu einer Verwandlung von Kulturen pathogener Bakterien in Vaccins benutzt worden. Das Sonnenlicht wirkt ja bekanntermaßen schädigend auf die Bakterien ein. Es läßt sich aber auch hier gerade außerordentlich schwer der Zeitpunkt bestimmen, in dem die Kulturen so weit abgeschwächt sind, daß sie als Impfstoff benutzt werden können. Meistens sind die Keime durch das Sonnenlicht bereits ganz abgetötet, ehe es zu einer Abschwächung gekommen ist. Auch wirkt das Sonnenlicht zu wenig in diese Tiefe ein, um für diese Zwecke Verwendung zu finden. Dasselbe gilt für die verschiedenen anderen Lichtstrahlen, über welche wir jetzt verfügen: Röntgenstrahlen, Radium, Bogenlicht usw.

Praktische Bedeutung für die Immunisierung besitzt die Abschwächung durch Wärme und Eintrocknung. Was die erstere betrifft, so ist sie zur Herstellung von Vaccins aus virulenten Milzbrand- und Rauschbrandkulturen von PASTEUR, ROUX, CHAMBERLAND u. a. benutzt worden. Die virulenten Milzbrand- und Rauschbrandkulturen, am besten asporogene Stämme, werden während einiger Monate bei Temperaturen zwischen 39 und 40° C gezüchtet. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, daß man den Grad der Abschwächung sehr genau bestimmen kann, weil der Prozeß sehr langsam vor sich geht und von Tag zu Tag kontrolliert werden kann. Die Abschwächung eines virulenten Infektionsstoffes durch Eintrocknung findet in Kombination mit anderen Abschwächungsmethoden vor allen Dingen bei der Tollwut-Schutzimpfung Verwendung. Es handelt sich hier um die Abschwächung des Wutvirus in sog. „Virus fixe". Dieses letztere wird aus sog. Straßenvirus, d. h. Tollwutgift mittels langdauernden Passagen durch Kaninchen hergestellt, wie es sich bei tollen Tieren, die auf der Straße Menschen anfallen und beißen, findet. Das Straßenvirus wird durch subdurale Impfung von Kaninchen zu Kaninchen übertragen und erleidet so schon eine Abschwächung für den Menschen, die verstärkt wird dadurch, daß das Rückenmark der mit Virus fixe getöteten Kaninchen herausgenommen und bei 22° C in Flaschen über Kali causticum getrocknet wird. Nach der Zahl der Tage, während derer die Trocknung geschah, unterscheidet man ein ein-, zwei-, drei- und viertägiges usw. Mark und hat damit

zugleich den Grad der Abschwächung gekennzeichnet. Je länger das Mark getrocknet wird, desto mehr ist es abgeschwächt.

3. Immunisierung mit abgetöteten Bakterien.

Es ist vor allen Dingen das Verdienst von R. Pfeiffer, Brieger, Kitasato und Wassermann, die Frage der aktiven Immunisierung mittelst abgetöteter Kulturen im Tierversuch zuerst studiert zu haben. Diese Autoren zeigten auch, daß bei Cholera- und Typhusbakterien die spezifischen Bestandteile, und damit auch die Giftigkeit, welche derartige Bakterien für den tierischen Organismus besitzen, in erster Linie an die Bakterienzelleiber gebunden sind. Kolle übertrug als erster diese Prinzipien auf die Versuche am Menschen und legte die wissenschaftlichen Grundlagen für Anwendung von Immunisierungsverfahren mittels abgetöteter Kulturen beim Menschen unter Benutzung der R. Pfeifferschen Methoden des Nachweises von Bakteriolysinen im Blute der Geimpften. Bei den meisten Bakterien konnten die gleichen Verhältnisse wie bei Cholera- und Typhusbakterien festgestellt werden, und nur bei wenigen (Diphtherie und Tetanus) zeigten sich die Bakterienleiber verhältnismäßig wenig giftig, während hier die Gifte als sezernierte Bakterienprodukte sich in Bouillonkulturen fanden. Die immunisierende Wirkung dieser sezernierten Giftstoffe gegen die lebenden Infektionserreger ist aber gering. Man kann in der Tat als ziemlich allgemeine Regel hinstellen, daß es zur Immunisierung gegen die Infektionserreger hauptsächlich der Wirkung der intracellulären Substanzen der Bakterien als antigener Stoffe bedarf. R. Pfeiffer hat durch die Entdeckung der Bakteriolysine zuerst das Verständnis für die Wechselbeziehungen von Bakterienleibersubstanz und Bakteriolysin gefördert. Auf Grund der Ehrlichschen Theorie ist der Mechanismus der Bildung spezifischer Substanzen bei der Immunisierung völlig geklärt worden. Die bakteriolytischen Ambozeptoren verdanken ihre Entstehung der Bindung des Antigens an bestimmte Rezeptoren der Körperzellen. Es ist selbstverständlich, daß auch bei der Immunisierung mit abgeschwächten und vollvirulenten Infektionserregern die intracellulären Substanzen der Bakterien als Antigene zur Wirkung kommen, ebenso wie bei der Einverleibung von abgetöteten Infektionserregern. Denn als Folge der Einverleibung abgeschwächter oder gar vollvirulenter Keime findet ja eine Vermehrung und, wenn die Reaktion des Organismus zur Genesung führt, ein gewaltiges Zugrundegehen der im Körper zur Vermehrung gelangten Infektionserreger statt. Es werden so die intracellulären Gifte der Mikroben frei. Praktische Bedeutung besitzt die Immunisierung mit abgetöteten Bakterien hauptsächlich bei der Schutzimpfung gegen Cholera, Typhus und Pest.

Von Buchner, Mc. Fadyean und M. Hahn ist vorgeschlagen worden, die spezifischen Substanzen aus den Bakterienleibern durch Auspressen unter 400-500 Atmosphären Druck in löslicher Form zu gewinnen. Aus Cholera-, Typhus-, Tuberkulosekulturen haben diese Autoren solche Preßsäfte, in denen der Form nach erhaltene Bakterien nicht mehr vorhanden sind, hergestellt. Für viele praktische Immunisierungszwecke dürfte das Verfahren von Buchner

und M. Hahn kaum in Frage kommen, weil die abgetöteten Bakterienkulturen auch ohne daß die endocellulären Substanzen durch Pressen oder dergleichen aufgeschlossen sind, im Unterhautzellgewebe der Geimpften außerordentlich rasch der Auflösung verfallen und sehr rasch aufgesaugt werden. Immerhin läßt sich vielleicht auf die von Buchner, Mc. Fadyean und Hahn angegebene Weise eine bessere Dosierung des Impfstoffes erzielen. Bedeutung würde dieselbe haben bei Tuberkulosekulturen, weil die in ihrer Form erhaltenen Tuberkelbacillen außerordentlich schwer im tierischen und menschlichen Körper aufgelöst und resorbiert werden. Leider gelingt es aber nicht, mit den Preßsäften aus den Tuberkulosekulturen nennenswerte Immunitätsgrade bei Versuchstieren gegen die nachfolgende Infektion mit virulenten Tuberkelbacillen hervorzurufen.

Der Schutz, welcher durch die Einverleibung der abgetöteten Bakterienkulturen bei Menschen hervorgerufen wird, ist bei der Choleraimmunisierung, wie Untersuchungen von Kolle zeigten, ebensogroß wie der durch die Einverleibung der gleichen Menge lebender virulenter Infektionserreger hervorgerufene. Es ergibt sich dies aus der Untersuchung des Blutes auf den Gehalt an spezifischen Schutzstoffen; der Titer ist derselbe, gleichgültig, ob lebende oder abgetötete Bakterien benutzt werden. Die Ursache dieses scheinbar paradoxen Verhaltens liegt darin, daß beim Menschen die subkutan einverleibten Cholerabakterien keine Vermehrung erfahren. Sie werden außerordentlich rasch im Unterhautzellgewebe abgetötet und zerstört, und so kommen nur diejenigen Giftstoffe, welche in den injizierten Bakterien präformiert enthalten waren, zur Wirkung. Die Dosis der spezifischen immunisierenden Substanzen ist also hier gleich, mag man lebende oder abgetötete Cholerakulturen verwenden.

Hieraus ergibt sich schon ohne weiteres, daß in den Fällen, wo eine Vermehrung der virulenten oder abgeschwächten Infektionserreger bei dem Impfling statthat, natürlich ein höherer Schutzgrad ceteris paribus zu erwarten ist, als bei Einverleibung gleichgroßer Mengen von abgetöteten Bakterien. Um die gleichen Effekte wie mit lebenden virulenten Keimen zu erzielen, müßte man also erheblich größere Dosen der abgetöteten Infektionserreger einspritzen, als es bei Verwendung der abgeschwächten notwendig ist, oder man wird durch mehrmalige Injektion abgetöteter Keime denselben Immunitätsgrad zu erzielen suchen wie mit den lebenden. Es ist nicht zu erwarten, einen langdauernden Schutz durch die Einverleibung abgetöteter Infektionserreger bei jeder Krankheit zu erzielen. S. z. ist bei der Pest, wie Untersuchungen gezeigt haben, die im Institut für Infektionskrankheiten von Kolle, Hetsch & Otto ausgeführt sind, ein einigermaßen sicherer Schutz gegen virulente Pestkeime bei Meerschweinchen nur durch Einverleibung der lebenden Infektionserreger zu erreichen. Aber da man sich weder bei Pest noch bei Typhus und wohl überhaupt bei den meisten Infektionskrankheiten, bei dem bisherigen Stande der Forschungen und solange wir über keine neuen Methoden, die absolute Unschädlichkeit des Impfstoffes auch ohne Versuch am Menschen festzustellen, verfügen, kaum entschließen wird, die lebenden Infektionserreger dem Menschen einzuspritzen, so wird die Immunisierung mit abgetöteten Kulturen vorläufig noch in der Praxis das einzige Mittel

sein, zu dem man zwecks aktiver Immunisierung des Menschen bei den meisten Infektionen greifen kann. Man muß sich nur bewußt bleiben, daß der durch abgetötete Kulturen erzielte Impfschutz ein zeitlich und in bezug auf seine Intensität verhältnismäßig beschränkter ist.

Es sind in neuerer Zeit auch noch verschiedene andere Probleme aufgetaucht, die bei der Frage der Schutzimpfung, z. B. bei Typhus, in Betracht zu ziehen sind. Es sei hier nur auf Unterschiede im immunisatorischen Verhalten hingewiesen, welche Kulturen, die aus verschiedenen Typhusfällen gezüchtet sind, aufweisen. Allem Anschein nach sind hier größere Unterschiede nicht nur in bezug auf das Bindungsvermögen der spezifischen Substanzen der Immunsera, sondern auch bezüglich der Erzeugung von Ambozeptoren bei den einzelnen Typhusstämmen vorhanden. Es ist deshalb neuerdings die Idee polyvalenter Impfstoffe in Anregung gebracht worden. Man versteht unter polyvalenten Impfstoffen solche, welche aus möglichst zahlreichen, immunisatorisch, d. h. in bezug auf ihren Rezeptorenapparat verschiedenartigen Kulturstämmen bestehen. Diese Fragen müssen indessen noch weiter studiert werden, ehe ein abgeschlossenes Urteil gefällt werden kann. Bei Cholera ist es z. B. fraglich, ob ein polyvalenter Impfstoff überhaupt notwendig ist. Denn nach den bisherigen Untersuchungen, vgl. vor allem Hetsch, Lentz, Kolle & Otto (Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44), ist der Rezeptorenapparat der echten Choleravibrionen ein außerordentlich einheitlicher. Ein Choleraserum, welches agglutinierende und bakteriolytische Eigenschaften besitzt, beeinflußt sämtliche echten Choleravibrionen durchaus in derselben Weise und in demselben Grade. Dasselbe gilt für die aktive Immunität und die Bindung der Ambozeptoren bei Absättigung in vitro. Die Pestbakterien verhalten sich nach den Untersuchungen von R. Otto und Verf. gleich. Jedenfalls ist es aber rationell, für Immunisierungszwecke nur solche Kulturen zu benutzen, welche auf Grund von Tierversuchen sich als stark immunisierend erwiesen haben.

Während sich alle Autoren im Prinzip darin einig sind, daß in den Zellen der Bakterien die bei der Schutzimpfung gegen lebende Infektionserreger wirksamen Substanzen enthalten sind und bei Verwendung von lebenden wie abgetöteten Impfstoffen als chemischer Reiz auf die Körperzellen wirken, haben einige Autoren über die Gewinnung des Impfstoffes auf Grund theoretischer Erwägungen noch besondere Vorschläge gemacht. Conradi will die Autolysine der Bakterienkulturen an Stelle der letzteren verwenden. Die Autolysine werden gewonnen durch mehrtägige Digestion der Agarbakterienkulturen in 0,8-proz. NaCl-Lösung aufgeschwemmt, bei 37° C und Filtration des Autolysats durch Bakterienfilter. Der Vorzug der Autolysine vor den Bakterienkulturen soll in ihrer leichten Resorptionsfähigkeit liegen. Es muß aber berücksichtigt werden, daß die meisten Bakterien namentlich in abgetötetem Zustande, z. B. die Cholera-, Ruhr-, Typhusbakterien, außerordentlich leicht auch ohne Autolyse der Auflösung verfallen, sobald sie dem Körper des zu immunisierenden Individuums einverleibt werden. Immerhin dürfte für Versuche im großen, sobald erst die technische Seite der Herstellung von Autolysaten in Angriff genommen bzw. gelöst ist, die Frage nach der Verwendung von autolysierten Bakterienkulturen, wie

es Conradi (Deutsche med. Wochenschr., 1903) vergeschlagen hat, im Auge zu behalten sein. Das gleiche gilt für die Verwendung von keimfreien „Schüttelextrakten", d. h. den durch Schütteln in Freiheit gesetzten Zellteilen der Bakterienkulturen, denen z. B. E. Neisser & Shiga (Berl. klin. Wochenschr., 1904), auf Versuche mit Ruhrkulturen gestützt, das Wort reden. In den Filtraten, die aus den Schüttelextrakten hergestellt werden, sind nicht unerhebliche Mengen löslicher Leibessubstanz der Bakterien enthalten. Diese löslichen Stoffe werden durch Zugrundegehen der Bakterien frei. Neisser & Shiga nehmen in ihnen freie Rezeptoren der Bakterien an. Hiermit soll wohl nur gesagt sein, daß die löslichen Antigene leichter der Resorption und Bindung an die Körperzellen zugänglich sind. Je leichter und rascher die Resorption erfolgt, desto intensiver wird der Reiz sein, den sie auf den Organismus des Impflings ausüben. In diesem Sinne ist die Gewinnung möglichst rasch resorbierbarer Impfstoffe sicher ein erstrebenswertes Ziel, doch bedarf es der experimentellen Prüfung für jede Art von Infektionserregern, inwieweit die theoretischen Erwägungen durch die Tatsachen gestützt werden. Mit dem Schüttelextrakt allein wird man kaum auskommen. Vielleicht ist eine Verbindung von Autolysaten, mechanisch zerkleinerten und geschüttelten Bakterienkulturen das Erstrebenswerte. Es wird Sache weiterer Versuche sein, hier die Wege zu ebnen. Eine besondere Art von antigen wirkenden Stoffen, sog. Aggressinen, ist neuerdings von Bail beschrieben worden, über deren Bedeutung für die Spezifizität der aktiven und passiven Immunität bereits in dem Abschnitt „Spezifizität der Infektionserreger" das Wichtigste mitgeteilt ist. Für die Praxis der Schutzimpfung kommen diese Stoffe nicht in Frage.

Ueber die Einzelheiten der Immunisierung gegen Cholera, Typhus und Pest, über die Erfolge usw. ist bei den Kapiteln nachzusehen, welche die einzelnen Infektionserreger behandeln.

III. Aktive Immunisierung kombiniert mit passiver.

Bei der Kombination von aktiver und passiver Immunisierung sind drei Möglichkeiten, die für die Verwendung lebender virulenter, oder lebender abgeschwächter oder endlich von abgetöteten Infektionserregern in gleicher Weise Geltung haben, gegeben:

1) Serum und Antigen werden verschiedenzeitig gegeben (Serum zeitlich vor oder nach dem Antigen).

2) Serum und Antigen werden gleichzeitig gegeben (Simultanmethode im engeren Sinne).

3) Serum und Antigen werden im Reagenzglase gemischt und dann injiziert (sensibilisierte Erreger).

Die kombinierte, d. h. passiv-aktive Immunisierung kann man auch als Serum-Antigenimmunisierung bezeichnen.

Diese drei Möglichkeiten sind in gleicher Weise möglich für die Anwendung von lebenden vollvirulenten Keimen (a), wie für Benutzung abgeschwächter Erreger (b) oder abgetöteter Impfstoffe (c).

a) Lebende vollvirulente Infektionserreger, kombiniert mit hochwertigem spezifischen Serum. Lorenz hat beim Schweinerotlauf diese Immunisierung in der Weise vorgenommen, daß er Tieren Rotlaufserum injizierte und 3—5 Tage später virulente Rotlaufkultur subkutan beibrachte. Das Rotlaufserum war durch Immunisierung von Pferden mit Rotlaufbacillen in

steigenden Dosen hergestellt. Die Methode wurde nachher vielfach verändert und verbessert und ist heutzutage eine gute Immunisierungsmethode gegen Rotlauf geworden.

Verschiedene Autoren wollten anfangs aus theoretischen Gründen die kombinierte Immunisierung nicht recht anerkennen. Man sagte, das bakterizide Rotlaufserum hebe die Wirkung der injizierten Rotlaufbacillen auf, indem es sie einerseits abtöte, andererseits eventuell ihre Gifte paralysiere. Der Mechanismus dieser kombinierten Immunisierung ist allerdings theoretisch noch keineswegs vollkommen geklärt. Dafür spricht vor allem die Tatsache, daß allgemeine Reaktionen bei diesem kombinierten Verfahren häufig fehlen, auch da, wo eine langdauernde Immunität etabliert wird.

Allgemeine Anerkennung hat sich die kombinierte Immunisierung außer bei Rotlauf durch die Erfolge erworben, welche die Simultanmethode bei der Rinderpestbekämpfung erzielt hat (siehe Kapitel Rinderpestimmunität von Sobernheim). Es wird bei dieser Methode das Serum von Rindern, die durch sukzessive Injektion steigender Dosen virulenten Rinderpestblutes hoch immunisiert sind, gesunden Rindern in der Dosis von 10—20 ccm subkutan injiziert und gleichzeitig auf der anderen Körperseite 1 ccm virulenten Rinderpestblutes (Kolle & Turner). Die Tiere bekommen infolge der Injektionen eine Rinderpestattacke, die allerdings nicht zum Tode führt, sondern eine leichte, in Genesung übergehende Form der Krankheit hervorruft. Während der ganzen Dauer dieser Attacke erweist sich das Blut infektiös, wenn es anderen Tieren subkutan eingespritzt wird, und erzeugt dort eine tödliche Krankheit. Das Rinderpestserum, welches sicher nicht antitoxisch ist, kann also auch nicht bakterizid bei dieser Methodik wirken. Es verhindert nur, daß die lebenswichtigen Organe von den noch unbekannten Rinderpesterregern zerstört und vergiftet werden.

Auch bei der Maul- und Klauenseuche ist die kombinierte Anwendung des vollvirulenten Infektionsstoffes, der mit dem Serum hoch immunisierter Tiere gemischt wird, von Löffler, Frosch und Uhlenhuth zur Immunisierung gegen diese Seuche angewandt worden.

Den unter a) aufgezählten Methoden wird von einigen Autoren der prinzipielle Vorwurf gemacht, daß bei Verwendung solcher Verfahren der vollvirulente Infektionsstoff verbreitet werden kann. Demgegenüber muß darauf hingewiesen werden, daß die Erfahrungen in der Praxis diese theoretischen Bedenken nicht gerechtfertigt haben. Auch experimentelle Untersuchung der Rotlaufkulturen, die aus den mittels der Simultan-Methode behandelten Schweinen stammen, hat ergeben, daß die Virulenz der Erreger vernichtet ist.

b) Anwendung abgeschwächter lebender Infektionserreger, kombiniert mit Serum. Diese Methode ist vor allen Dingen von Sobernheim beim Milzbrand angewandt worden. Das Serum wird bei Kühen und Pferden durch Immunisierung zunächst mit abgetöteten, dann mit abgeschwächten und endlich mit virulenten Milzbrandagarkulturen hergestellt. Es wird den zu immunisierenden Tieren auf der einen Körperseite Milzbrandserum eingespritzt, und auf der anderen Seite eine kleine Menge einer Milzbrandkultur von bestimmtem Abschwächungsgrad. Die Tiere zeigen außer leichtem Fieber kaum eine Reaktion, doch sind auch hier die

Milzbrandbacillen im Blute nachzuweisen. Die Verhältnisse liegen also ähnlich wie bei der Rinderpestsimultanmethode.

Vom Verfasser und R. Otto ist auch bei der Pestimmunisierung in Tierversuchen die kombinierte Anwendung der abgeschwächten Pestkulturen zusammen mit dem Serum immunisierter Tiere vorgeschlagen worden. Es gelingt, Meerschweinchen, welche gleichzeitig 2—3 ccm hochwertiges Pestserum, das an Pferden durch Injektion steigender Dosen von lebenden Pestkulturen hergestellt ist, zusammen mit einer kleinen Menge abgeschwächter Pestkultur erhalten haben, in gleicher Weise gegen die vollvirulenten Infektionserreger zu immunisieren wie diejenigen Meerschweinchen, welche nur abgeschwächte Infektionserreger subkutan erhalten haben.

c) Immunisierung mit abgetöteten Infektionserregern zusammen mit dem dazu gehörigen spezifischen Serum. Diese Methode ist von Besredka (Ann. Past., 1902) für die Immunisierung bei Typhus, Pest und Cholera vorgeschlagen worden. Der Hauptvorteil soll nach Besredka darin bestehen, daß die lokale wie allgemeine Reaktion unbeschadet des Immunisierungseffektes eine viel geringere ist als in den Fällen, wo die abgetöteten Keime allein einverleibt werden. Besredka verfährt so, daß er die abgetöteten Bakterien mit dem Serum mischt, diese Mischung 24 Stunden stehen läßt und nun den Tieren subkutan injiziert. Die Bakterien haben sich beladen mit dem Immunserum, sie sind sensibilisiert. Nach den Versuchen von R. Pfeiffer, Friedberger, E. Nissen u. a. ist es allerdings sehr fraglich, ob man auf diese Weise überhaupt erhebliche Schutzwerte erzielen kann. Es zeigte sich in den Versuchen dieser Autoren, daß die Rezeptoren der Bakterien, wenn sie sich mit den Ambozeptoren des Serums schon in vitro völlig beladen (hierfür wird auch der Ausdruck „sensibilisiert" gebraucht) haben, weit weniger imstande waren, im Tierkörper die spezifischen Stoffe zu erzeugen, als nicht mit Serum gesättigte Bakterien, d. h. nicht sensibilisierte Bakterien. Allerdings wird das Verhältnis der Mengen von Bakterien einerseits und des zugesetzten Serums andererseits genau zu berücksichtigen sein, um bindende Schlüsse zu ziehen. Hierin liegt aber gerade eine praktische Schwierigkeit, da die verschiedenen Bakterienstämme derselben Art sich nicht völlig gleich verhalten in bezug auf ihre Fähigkeit, Ambozeptoren des spezifischen Serums zu binden. Die Frage nach der praktischen Brauchbarkeit dürfte also noch nicht ganz als spruchreif zu bezeichnen sein. (Näheres siehe bei Ficker, Bd. II, Kap. 1 und 2.)

Diese Uebersicht über die Lehre von den Grundlagen der erworbenen Immunität erfährt Ergänzung durch die Kapitel 1—6 des II. Bandes.

Literatur.

Abel, Ueber die Schutzkraft des Serums von Diphtherierekonvaleszenten usw. Centralbl. f. Bakt., Bd. 17.

Arloing, Compt. rend. ac. de scienc., **1892**.

Arloing, Cornevin & Thomas, Ebenda, T. 92—95, 97.

Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Zusammenfassende Darstellung. Jena **1902**.

Bail, Arch. f. Hyg., **1905**.

v. Behring, Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschr., **1890**.

v. Behring, Immunisierung gegen Tuberkulose. Kassel. Naturforscherversammlung, 1903.
v. Behring & Kitasato, Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 49.
Bitter, Ueber die Haffkinesche Schutzimpfung gegen Pest usw. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 1898.
Brieger, Kitasato & Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892.
Buchner, Münch. med. Wochenschr., 1897.
Chantemesse, Sem. méd., 1901.
Chauveau, Compt. rend., T. 9, 1883.
Conradi, Deutsche med. Wochenschr., 1903.
Ehrlich, Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Deutsche med. Wochenschr., 1891.
Emmerich, Ursache der Immunität. Arch. f. Hyg., 1891.
Ferran, Compt. rend. de l'acad., T. 101, 1895.
Fränkel, C., & Sobernheim, Ueber das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Hyg. Rundsch., 1893.
— Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 16.
Friedberger, Festschr. f. E. v. Leyden, Berlin 1902.
Gruber & Futaki, Münch. med. Wochenschr., 1906 u. 1907.
Haffkine, Brit. med. journ., 1897.
— The plague prophylactic. Indian. med. gaz., 1897.
— Le bull. méd., 1892.
— Sem. méd., 1892.
— Brit. med. journ., 1895.
Hahn, Immunisierungs- und Heilversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr., 1897.
— Ueber die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleukocytose. Arch. f. Hyg., Bd. 28.
— Münch. med. Wochenschr., 1897.
Hankin & Wesbrook, Ann. Pasteur, T. 6, 1892.
Högyes, Chemik. Zeitg., Bd. 16.
— Ann. Pasteur, 1889.
— Lyssa in Nothnagel, Spec. Path., 1897.
Issaeff, Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16.
Kitt, Ueber Rauschbrandschutzimpfung mit Reinkulturen. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 5, 1893.
Klebs, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 53.
Koch, R., Berichte über Experimentalstudien zur Bekämpfung der Rinderpest, 1897.
— Berichte über Rinderpestimmunität. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
— Reiseberichte. Berlin (Springer) 1898.
Kolle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 1896.
— Deutsche med. Wochenschr., 1897.
Kolle & Otto, Untersuchungen über die Pestimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 45, 1903.
Kolle & Turner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29.
Kübler, Geschichte der Pocken. Bibl. v. Coler, Bd. 2.
Landerer, Weitere Mitteilungen über die Behandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure. Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 9 u. 10.
Leber, Th., Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Leipzig, W. Engelmann, 1891.
Leclainche, Compt. rend. soc. de biolog., 1897, 1899.
Löffler, Deutsche med. Wochenschr., 1904.
Löffler & Frosch, Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1899.
Löhlein, Münch. med. Wochenschr., 1907.
— Ann. Pasteur, 1905 u. 1906.
Lorenz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 1893; Bd. 15, 1894; Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1896; Centralbl. f. Bakt., 1896.
Lustig & Galeotti, Schutzimpfung gegen Beulenpest. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
— — Deutsche med. Wochenschr., 1895.
— — Brit. med. journ., 1897.
Metschnikoff, L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901.

Metschnikoff, Roux, Taurelli-Salimbeni, Ann. Pasteur, 1896.
Müller, Kurt, Milzbrand der Ratten. Fortschr. d. Med., 1893.
Musehold, Die Pest und ihre Bekämpfung. Bibl. v. Coler, Bd. 8, 1901.
Neufeld & Huene, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1907.
Neufeld & Rimpau, Deutsche med. Wochenschr., 1904; Zeitschr. f. Hyg., 1905.
Pasteur, Compt. rend. acad. sc., T. 91, 1880.
— Ebenda, T. 101, 1885; T. 102, T. 103, 1886; T. 108, 1889.
Pasteur & Thuillier, Compt. rend. ac. de scienc., 1883.
Pfeiffer, R., Bericht auf dem 11. Hygienekongreß, Brüssel 1903.
Pfeiffer & Friedberger, Deutsche med. Wochenschr., 1901; Berl. klin. Wochenschr., 1902.
Pfeiffer, R., & Kolle, W., Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typh. abdom. Deutsche med. Wochenschrift. 1896.
— — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21.
Pfeiffer, R., & Marx, Ueber die Bildungsstätte der Choleraantikörper. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 27, 1898.
— — Deutsche med. Wochenschr., 1898.
Pfeiffer, R., & Wassermann, A., Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität.
Pourquier, Compt. rend. acad. sc., T. 101 et 104.
Salmon & Smith, Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887.
Schütz, Die Lungenseucheimpfung. Festschrift zum 50. Doktorjubiläum von R. Virchow, 1891.
Sobernheim, Berl. klin. Wochenschr., 1902.
— Die Lehre von der Immunität in Krehl-Marchands Handb. d. allg. Pathol., Leipzig, S. Hirzel.
— Hyg. Rundsch., 1893.
— Ueber das Auftreten von spezifischen Schutzstoffen im Blute von Cholerarekonvaleszenten. Hyg. Rundsch., 1895.
— Exp. Unters. über Milzbrandimmunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 1896; Ueber ein neues Verfahren der Schutzimpfung gegen Milzbrand. Berl. klin. Wochenschr., 1902.
Tavel, Krumbein & Glücksmann, Ueber Pestvaccins. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, 1902.
Terni & Bandi, Deutsche med. Wochenschr., 1900.
Toussaint, Acad. de méd., 1880.
Voges & Schütz, Ueber Impfungen gegen den Rotlauf der Schweine. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 38, 1898.
Wassermann, Unters. über Immunität bei Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 1893.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 1896.
Wassermann & Bruck, Deutsche med. Wochenschr., 1906.
Wassermann & Citron, Deutsche med. Wochenschr., 1905.
Wassermann & Kolle, Deutsche med. Wochenschr., 1906.
Wassermann & Ostertag, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 13, H. 9 u. 10.
Willems, L., Recueil de méd. vét., 1852.
Wright, Lancet, 1900 and 1901.
Wright & Leishman, Brit. med. journ., 1900.
Wright, Pfeiffer, Kolle, Verhandl. d. Internat. Hygienekongresses in Berlin 1907.
Wright & Semple, Brit. med. journ., 1897.
Yersin, Calmette & Borrel, Ann. Pasteur, 1895.

Zusammenfassende Monographien, seit 1902 erschienen.

Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1902.
Deutsch & Feistmantel, Die Impfstoffe und Sera. Leipzig, Thieme, 1903.
v. Dungern, Die Antikörper. Jena, Fischer, 1903.
Ehrlich, Gesammelte Schriften. Berlin, Hirschwald, 1904.

Ehrlich, Ueber Antigene und Antikörper. Handb. der Technik u. Methodik der Immunitätsf., herausg. von R. Kraus & Levaditi, Bd. 1. Jena, Gustav Fischer, **1907**.
Levaditi, Technik der Gewinnung antibakterieller und antitoxischer Immunsera an größeren Tieren. Ebenda, Bd. 2, **1909**.
Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, Fischer, **1902**.
Neufeld, Opsonine und Bakteriotropine. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, Nachtr.-Bd. 2, **1909**.
Oppenheimer, Toxine und Antitoxine. Jena, G. Fischer, **1903**.
Sachs, Hämolysine und Zytotoxine des Blutserums. Handb. der Technik u. Methodik d. Immunitätsf. von Kraus & Levaditi, Bd. 2. Jena, Fischer, **1909**.
Sauerbeck, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie usw. von Lubarsch & Ostertag. Wiesbaden, Bergmann, **1907**.
Sobernheim, Die Lehre von der Immunität. Handb. d. allgem. Pathologie von Krehl-Marchand, Bd. 1. Leipzig, S. Hirzel, **1909**.
Wright & Douglas, Proceedings Royal Society, London. Vol. 72—74, **1903/04**.

X.

Natürliche Immunität (Resistenz)*).

Von

Prof. **Martin Hahn**
in Freiburg i. Br.

Bei der Ubiquität der Mikroorganismen, namentlich auch mancher pathogenen müßte der menschliche bzw. tierische Organismus schon sehr bald den andringenden Feinden erliegen, wenn er nicht über besondere Schutzkräfte verfügen würde. Die Tatsache, daß, sobald Herz- und Atemtätigkeit erloschen sind, sobald auch nur die Blutzirkulation in einem Teile des Körpers dauernd aufgehoben wird, die Mikroorganismen ihre Tätigkeit in Gestalt von Fäulniserregung beginnen, macht zunächst zur Voraussetzung, daß der Mensch gegen Fäulniserreger, also rein saprophytische Bakterien, während des Lebens geschützt ist und sich ihrer erwehren kann. Die weitere Tatsache, daß der nachgewiesenen Infektionsmöglichkeit (z. B. Fleischvergiftung) nicht immer eine Infektion folgt, nötigt ferner zu der Annahme, daß auch den parasitischen Mikroorganismen gegenüber der menschliche Organismus nicht schutzlos ist. Wir fassen diese Schutzeinrichtungen, deren Einzelheiten weiter unten erörtert werden sollen, zusammen unter dem Begriff der natürlichen Immunität oder Resistenz (H. Buchner). Eine Reihe von Beobachtungen sprechen dafür, daß eine solche Resistenz nicht nur gegenüber den Mikroorganismen selbst vorhanden sein kann, sondern daß auch den von ihnen produzierten Giften gegenüber der tierische Organismus eine weitgehende Immunität besitzen kann. Die natürliche Immunität ist im selben tierischen Organismus nicht allen Krankheitserregern gegenüber in gleichem Grade vorhanden. Der gleiche Organismus kann gegen die eine Infektion sehr resistent, für eine andere sehr empfänglich sein, so zwar, daß er im ersten Falle die größten Mengen von Infektionserregern oder ihrer Gifte bewältigen kann, während er im zweiten der kleinsten Zahl von Mikroorganismen erliegt. Zwischen diesen beiden Extremen liegen eine Menge von Abstufungen, und aus diesen Verhältnissen resultiert der Begriff der Disposition für eine bestimmte Krankheit. Die natürliche Immunität und damit auch

*) Bei der Neubearbeitung des Abschnittes hat mich Herr Dr. R. Trommsdorff in dankenswerter Weise mit Literaturnachweisen, sowie bei der Korrektur freundlichst unterstützt.

die Disposition kann sehr erheblich schwanken je nach 1. Species, 2. Rasse, 3. Individuum*).

Mikroorganismen, welche in kleinsten Mengen den Tod der Individuen einer Species herbeiführen, sind harmlos für eine andere. Dieses Verhältnis tritt im allgemeinen um so häufiger und deutlicher in Erscheinung, je größer die Distanz auf der Stufenleiter der Tierreihe zwischen den betreffenden Species ist. Gerade diese Erscheinung gestaltet aber das Studium der menschlichen Infektionskrankheiten häufig so schwierig, weil spontan die Erreger der menschlichen Krankheiten nur in einigen Fällen auch bei tierischen Erkrankungen auftreten und weil auch bei der künstlichen Uebertragung menschlicher Krankheitserreger andere Tierspecies entweder eine vollkommene Unempfänglichkeit oder aber eine erhöhte oder schließlich eine stark verminderte Resistenz gegenüber dem Erreger menschlicher Infektionen zeigen, niemals aber die gleiche Disposition, so daß sich entweder gar kein Krankheitsprozeß nach der Infektion beim Tier entwickelt oder aber ein anderer, vom menschlichen mindestens graduell verschiedener. Die gleichen Unterschiede können sich ergeben in bezug auf die natürliche Resistenz oder Disposition verschiedener Rassen und verschiedener Individuen derselben Species. Daraus resultiert eine Rassenresistenz und eine individuelle Resistenz. Im allgemeinen treten die Differenzen bezüglich Rasse und Individuum um so häufiger und schärfer in Erscheinung, je höher die betreffende Species in der Tierreihe steht.

Wir müssen vor allem unterscheiden zwischen derjenigen natürlichen Resistenz, die der tierische Organismus gegen lebende Infektionserreger besitzt — Bakterien- oder Parasitenresistenz — und derjenigen, welche er gegenüber den von diesen ersteren produzierten Giften äußert, Giftresistenz.

Natürliche Speciesresistenz.

Die Empfänglichkeit der einzelnen Tierklassen für die spontane oder künstliche Infektion mit den gleichen lebenden Infektionserregern ist eine differente. Die Fälle von absoluter Immunität scheinen allerdings nicht allzu häufig zu sein. Eine Unempfänglichkeit dürfte vor allem bei gewissen Kaltblütern gegenüber der Infektion mit lebenden Bakterien, die von Warmblüterkrankheiten stammen, bestehen (siehe Lubarsch[1], Ueber das Verhalten von Fröschen, Schildkröten usw. gegen Milzbrandbacillen, ferner auch Galli Valerio[2] [Frösche, Eidechsen, Tritonen], während nach Fukuhara[3] Kaltblüter für Pest empfänglich sind).

Ebenso ist keine bakterielle Erkrankung von Kaltblütern sicher bekannt, die auf den Menschen übertragbar ist und die bakteriellen Infektionen scheinen überhaupt spontan bei den Kaltblütern seltener aufzutreten wie bei den Warmblütern, wenn auch gerade in neuerer Zeit das Studium der Fischkrankheiten einige pathogene Bakterienarten zutage gefördert hat. Auch innerhalb der Warmblüterklassen zeigen sich Differenzen in der Empfänglichkeit der Säugetiere und

*) Eine Anzahl von Autoren scheinen den Begriff der natürlichen Immunität nur für diejenigen Fälle reservieren zu wollen, in denen die Resistenz eine absolute ist, d. h. auch gegen die größten Mengen einer bestimmten Art von Infektionserregern wirksam ist und sich auf eine ganze Spezies erstreckt.

Vögel für gewisse Infektionen, ohne daß gerade eine absolute Unempfänglichkeit bei künstlicher Infektion besteht. Die geringere Disposition bzw. größere Resistenz kommt meist dadurch zum Ausdruck: 1. daß wir bei der betreffenden Tierspecies keine Spontanerkrankungen bei großer Infektionsmöglichkeit auftreten sehen, 2. daß wir bei künstlicher Infektion nur mit großen Dosen lebender Bakterien und auch nicht immer sicher einen Infektionserfolg erzielen, 3. daß wir bei Infektionen, die, spontan auftretend, eine tödlich verlaufende Septikämie zur Folge haben, im Experiment bei gewissen Tierspecies nur eine lokale Erkrankung erzielen können.

Der erste Fall — keine Spontanerkrankungen — gilt im allgemeinen für die gegenseitige Uebertragung der Vögel- und Säugetierkrankheiten; es dürfte ein sehr seltener Fall sein, in welchem spontan eine bakterielle Erkrankung der Vögel auch bei Säugetieren beobachtet wurde und umgekehrt (z. B. Milzbrand bei Vögeln, Psittacosis). (Ob auch die gleichen Differenzen sich in bezug auf die Protozoenkrankheiten ergeben werden, ist zurzeit noch nicht sicher zu entscheiden.) Damit ist natürlich nicht gesagt, daß nicht die G i f t e der für Vögel pathogenen Bakterien Säugetiere schädigen können und umgekehrt. Durch Toxinwirkung ist es z. B. wahrscheinlich zu erklären, wenn nach Genuß von gekochtem Fleisch oder Brühe eines an Hühnercholera eingegangenen Huhnes beim Menschen ein Darmkatarrh auftritt (ZÜRN[4]).

Der zweite Fall — Erfolg bei künstlicher Infektion nur mit großen Dosen — tritt z. B. bei der künstlichen Infektion des Hundes und der Ratten mit Milzbrand ein. Bemerkenswerterweise handelt es sich hier um eine Erkrankung, die spontan nur bei Pflanzenfressern auftritt. Es scheint, als ob fleischfressende Tiere im allgemeinen eine große Resistenz gegen Spontaninfektionen mit Bakterienarten besitzen, die bei Pflanzenfressern oder den von gemischter Kost lebenden Menschen Krankheiten erzeugen. Wenigstens können wir das für den Milzbrand und die Tuberkulose bei Hunden konstatieren, die gerade durch ständige Berührung mit pflanzenfressenden Tieren zu solchen Beobachtungen geeignet sind; auch die Raubtiere scheinen eine geringe Disposition für die Krankheiten der Pflanzenfresser zu besitzen: die gelegentlich in zoologischen Gärten und Menagerien durch den Genuß rotz- oder milzbrandhaltigen Fleisches erfolgten Infektionen der Raubtiere tragen schon mehr den Charakter eines künstlichen Fütterungsexperimentes mit massenhaftem Infektionsmaterial. Bemerkenswert ist ferner, daß der von gemischter Kost lebende Mensch sowohl an Infektionen, die spontan meist nur den Pflanzenfresser — Tuberkulose — treffen, als auch an solchen, deren spontanes Auftreten bisher nur bei Fleischfressern beobachtet wurde — Pest (Ratten) — erkranken kann.

Der dritte Fall, Lokalerkrankung bei künstlicher Infektion mit Material, welches bei Spontanerkrankungen tödlich verlaufende Septikämie im Gefolge hat, ist z. B. bei der Infektion von Hunden und Meerschweinchen mit Hühnercholerabacillen zu konstatieren.

Anscheinend absolute Immunität innerhalb der Säugetierklasse besteht beim Menschen für die Rinderpest, bei allen anderen Säugetieren für den Scharlach, die Masern usw.

Alle diese Unterschiede weisen darauf hin, daß die Resistenz hier ebensosehr in dem Stoffwechsel, den Temperaturverhältnissen der betreffenden Tierspecies begründet ist wie in der weiter unten zu

besprechenden bakterienvernichtenden Wirkung von Körpersäften und Zellen. Während wir die allgemeine natürliche Resistenz tierischer Organismen gegen saprophytische Bakterien, die individuelle natürliche Resistenz gegen pathogene Bakterien, wie noch zu erörtern sein wird, zu dem Gehalt der Körpersäfte an bakteriziden Stoffen und zur Phagocytose in Beziehung zu bringen berechtigt sind, braucht die natürliche Resistenz einer ganzen Species nicht immer damit im Zusammenhange zu stehen. Hier wird es sich vielfach um Temperaturverhältnisse und Stoffwechselvorgänge im Organismus der betreffenden Species handeln, die eine Vermehrung der nicht angepaßten Bakterienart nicht zulassen. Daß die Anpassung der Mikroorganismen, deren Bedeutung schon Nägeli hervorgehoben hat, eine Rolle spielen muß, lehrt uns die Zunahme der Virulenz mancher Bakterienkulturen bei wiederholter Passage durch tierische Organismen der gleichen Species; die Virulenz ist dann häufig nur für die Infektion dieser einen Species, nicht für andere gesteigert.

Der Einfluß der Temperaturverhältnisse ist für die Infektion mancher Kaltblüter mit Tetanus (siehe natürliche Giftresistenz) erwiesen. bei erhöhter Temperatur erkranken sie an Tetanus. Auf der anderen Seite ist festgestellt, daß die Tuberkelbacillen der Vögel entsprechend der höheren Körpertemperatur dieser Tierklasse noch bei 40—45°, ja selbst bei 45—50° sich vermehren (Mafucci[5]), also höheren Temperaturen angepaßt sind, während die Erreger der menschlichen Tuberkulose über 40°, höchstens 41° nicht gedeihen. Für die Wichtigkeit von Stoffwechselvorgängen kann man sich nur auf die große Empfindlichkeit berufen, welche einige streng parasitische Organismen auch bei der Züchtung in vitro gegen Veränderungen in der Zusammensetzung des Nährbodens zeigen. So ist es kaum denkbar, daß der Bacillus der menschlichen Tuberkulose, der sich in bezug auf die Wachstumsbedingungen so empfindlich zeigt, in dem Organismus des Vogels, dessen vom Säugetier völlig differenter Stoffwechsel in der überwiegenden Harnsäureproduktion zum Ausdruck kommt, die gleichen chemischen Bedingungen für seine Vermehrung vorfinden sollte wie beim Menschen. Dabei soll der Ausdruck Stoffwechselvorgänge hier so weit als möglich gefaßt werden und auch Differenzen in der Darmflora der einzelnen Species, der Enzymproduktion, die sicher z. B. bei intestinalen Infektionen (Cholera, Typhus) bestimmend wirken können, sollen mit inbegriffen sein. Auch der Unterschied in der Alkaleszenz des Blutes der verschiedenen Species, der ja auch nur ein Ausdruck differenter Stoffwechselvorgänge ist, wird vielfach für die Vermehrung der Bakterien ungünstige Bedingungen abgeben können, wie dies Behring[6] schon für die Resistenz der Ratten gegen Milzbrand darzutun versucht hat. Die genaue Aufklärung der Vorgänge, auf denen die Tierklassen- und Tierspeciesresistenz beruht, wird eine schwierige sein und noch längere Zeit beanspruchen. Vermutlich wird sie aber mehr in dem differenten Stoffwechsel der einzelnen Tierspecies, über den wir noch durchaus nicht genügend informiert sind, zu suchen sein, als in dem bakteriziden Vermögen der Körpersäfte und der Zellen, und es ist kaum anzunehmen, daß eine einheitliche Ursache oder allgemein gültige Gesetze hierfür gefunden werden. Jedenfalls wird man gut tun, die natürliche Speciesresistenz einstweilen zu trennen von der natürlichen individuellen Resistenz.

Gerade der Umstand, daß man vielfach die natürliche Immunität von Species und Individuum auf einheitliche Ursachen zurückzuführen suchte, daß man ferner die Ergebnisse, welche durch künstliche Injektion großer Bakterienmengen im Versuch erzielt wurden, ohne weiteres auf die unter natürlichen Verhältnissen vorhandene Resistenz einer Species gegen Spontaninfektionen übertrug, hat zur Verwirrung auf diesem Gebiete geführt. Für die Beurteilung einer mehr oder minder großen Speciesresistenz müssen die Beobachtungen, die am Sektionstische bei Spontaninfektionen gemacht werden, höher geschätzt werden als die Resultate der Tierexperimente.

Natürliche Rassenresistenz.

Die Erfahrungen der Tierzüchter beweisen, daß im Tierreiche sich mitunter eine variable Rassenresistenz gegenüber Spontanerkrankungen bemerkbar machen kann oder richtiger gesagt, daß einzelne Tierrassen für gewisse Infektionen eine erhöhte Disposition zeigen. So sind die Yorkshireschweine gegen den Rotlauf resistenter, die edleren Rindviehrassen mehr zur Tuberkulose disponiert. Auch bei künstlichen Infektionen sind solche Beobachtungen gemacht worden. Mit großen Mengen von Tuberkelbacillenkultur intravenös und intraperitoneal geimpfte Büffelkälber gaben einen vollkommen normalen Schlachtbefund, während andere zur Kontrolle geimpfte Kälber starke Veränderungen aufwiesen (Prettner[7]). Bei solchen Befunden ist natürlich auch die verschiedene Ernährungsweise der betreffenden Rassen in Betracht zu ziehen (Stallfütterung), die auch für die Differenzen in der Resistenz der verschiedenen Mäuserassen gegen Rotz und M. tetragenus in Betracht kommen dürfte.

Viel weniger klar, wie bei den Tieren, liegen die Befunde bezüglich der Rassenresistenz naturgemäß beim Menschen.

Je mehr der Verkehr nach fernen Ländern erleichtert wurde und mit der europäischen Kolonisation auch gut beobachtende europäische Aerzte sich auf längere Zeit in solchen Gebieten ansiedelten, um so mehr ist auch der Glaube geschwunden, daß einzelne Menschenrassen eine absolute Immunität gegen bestimmte menschliche Infektionskrankheiten besitzen. Die älteren Ansichten über diese Frage, wie sie in Hirschs trefflicher historisch-geographischer Pathologie verzeichnet sind, haben mehr und mehr eine Klärung erfahren und immer deutlicher tritt es zutage, daß in wohl fast allen Fällen, wo man eine absolute Rassenimmunität angenommen hatte, nur eine relativ geringe Disposition oder große Resistenz besteht, daß sie mitunter auch in teilweise erworbener Immunität ihre Erklärung findet. Vielfach ist es auch nur die mangelnde Infektionsmöglichkeit gewesen, die eine solche Immunität vortäuschte. Das gilt besonders von solchen Infektionskrankheiten, wo Insekten als Ueberträger fungieren, die nicht überall günstige Lebensbedingungen finden.

Da diese Fragen fortwährend durch neue zuverlässige Berichte der Kolonialärzte Klärung erfahren, so erscheint es kaum lohnend, auf die älteren Angaben, die meist jetzt als wichtig betrachtete Punkte außer acht gelassen haben, des näheren einzugehen.

Bemerkenswert ist namentlich, wie die Ansichten sich in bezug auf die Immunität der farbigen Rassen gegen die Syphilis geändert haben. Während Livingstone noch urteilt, daß im rein afrikanischen

Blut die Syphilis nicht hafte, sagt FRITSCH[8] schon: „Syphilis ist selten und tritt im Betschuanenlande nur in sehr vereinzelten Fällen auf, die meist von der Kolonie her eingeschleppt werden; doch ist das Material hinlänglich, um LIVINGSTONES Behauptung zu widerlegen". Die neueren Berichte aber, wie sie MENSE[9] z. B. zusammengestellt hat, lassen deutlich erkennen, daß die „Träger der Kultur mit dem sie begleitenden Troß den neu erschlossenen Ländern neben den Gaben der Zivilisation auch den Fluch der Syphilis und venerischen Krankheiten bringen". Selbst im Kongostaat, aber vor allem auch in den Küstenkolonien breitet sich die Syphilis nach Maßgabe des Eindringens der Europäer unter den Schwarzen aus, und in Uganda ist sie bereits zu einer verheerend wirkenden Landplage geworden.

Es war also nur der Mangel an Infektionsgelegenheit, der die afrikanische Rasse als immun erscheinen ließ. So sagt denn auch LESSER, daß weder Rasse noch Klima einen Unterschied in der Empfänglichkeit für das Syphilisgift bedingen.

In anderen Fällen, in denen beim Ausbruch einer Epidemie von mehreren in derselben Lokalität lebenden Rassen die eine sich als fast gar nicht betroffen erweist, während aus der anderen große Todesziffern gemeldet werden, ist es leicht, diese scheinbare Rassenimmunität auf die verschiedene Lebenshaltung in bezug auf Reinlichkeit, Sitten und Gebräuche zurückzuführen. Das gilt insbesondere von denjenigen Infektionskrankheiten, die vorwiegend die ärmeren Bevölkerungsklassen treffen. So führt schon HIRSCH die Tatsache, daß in außereuropäischen Ländern der europäische Teil der Bevölkerung meist bei Pestepidemien, sowie vom Rückfallfieber verschont bleibt, auf die besseren hygienischen Verhältnisse zurück, unter denen auch in den Tropen die Europäer gegenüber den materiell meist schlechter gestellten Eingeborenen leben. Tatsächlich erkranken auch nach meinen Beobachtungen von den wohlhabenden Hindus wenige an Pest und die Parsis sind gleichfalls in viel geringerem Maße befallen, weil sie durchschnittlich unter weit besseren materiellen Bedingungen leben wie die Hindus und Mohammedaner in Indien. Auch bei Choleraepidemien kann man ähnliche Beobachtungen machen. So starben im Jahre 1892 in Astrachan auffallend wenig Armenier an Cholera. Es war leicht für mich festzustellen, daß die armenische Bevölkerung sich durchschnittlich in viel günstigerer materieller Lage befand, wie etwa die tartarische. Schließlich sei auch noch auf die relativ geringe Zahl der Tuberkuloseerkrankungen unter den westeuropäischen Juden hingewiesen. Daß es sich auch hier nicht um eine Rasseneigentümlichkeit, sondern um materielle und hygienische Verhältnisse handelt, wird durch die Häufigkeit bewiesen, mit der die Tuberkulose unter dem jüdischen Proletariat von Russisch-Polen, Galizien usw. auftritt. Freilich sind nicht nur immer gerade materielle Verhältnisse maßgebend. In wenig kultivierten Ländern, in denen mehrere Rassen nebeneinander leben, sind häufig die Sitten und Gebräuche der einzelnen Rassen so verschieden, daß auch daraus Unterschiede in hygienischer Beziehung resultieren können, die um so schärfer in Erscheinung treten, als durch die religiösen Differenzen eine Mischung der Rassen fast völlig verhindert wird. Wenn man z. B. Unterschiede in der Ausbreitung der Lepra unter Kabylen und Arabern (HIRSCH) findet, so ist es noch nicht ohne weiteres gerechtfertigt, hier die Rasse als das Maßgebende anzusehen. Die Kabylen

wohnen gesondert, oft auch in höheren Lagen, und ein Blick in ein Kabylenhaus lehrt die Verschiedenheit der Bauart, ihrer Lebensweise, Ehegewohnheiten usw. gegenüber den Arabern. Gerade die religiösen Gegensätze bewirken vielfach einen völligen Abschluß der einen Rasse von der anderen, so daß selbst Gegenstände, Nahrungsmittel, die von einem Angehörigen der einen Rasse berührt wurden, den Andersgläubigen als unrein gelten. So ist es leicht erklärlich, daß zuweilen die eine Rasse schwer unter stark kontagiösen Krankheiten zu leiden hat, während die eben nur scheinbar mit ihr eng zusammenlebende andere verschont bleibt. Zu derartigen Beobachtungen bietet sich gerade in Britisch-Ostindien, wo selbst die Kastenunterschiede noch vielfach streng aufrechterhalten werden, reiche Gelegenheit.

Auch durch erworbene Immunität kann eine natürliche Rassenimmunität vorgetäuscht werden. Namentlich bei der Malaria ist man früher vielfach in den Irrtum verfallen, bei der äthiopischen Rasse eine wenigstens relativ große Resistenz anzunehmen. Schon Hirsch hat demgegenüber darauf hingewiesen, daß unter den Negerkindern Erkrankungen und Todesfälle häufig sind. Die Berichte der neuesten Malariaforscher, Robert Kochs u. a., bestätigen diese Angaben und lassen uns die hohe Resistenz der erwachsenen eingeborenen Bevölkerung als eine erworbene Immunität auffassen. Aehnlich dürfte es mit der Resistenz der eingeborenen Bevölkerung in Gelbfiebergegenden stehen. Auch hier scheint es sich meist um eine durch einmaliges Ueberstehen der Erkrankung erworbene Immunität zu handeln. Dabei braucht keineswegs immer eine stark ausgesprochene Erkrankung mit auffallenden Symptomen vorangegangen zu sein; es ist sehr wohl möglich, daß namentlich Kinder, die einen Rest ererbter Immunität besitzen können, nur ganz leicht betroffen werden.

Ueberhaupt ist ja die Erscheinung, daß Infektionskrankheiten, die längere Zeit in großer Ausdehnung in einem Lande geherrscht haben, allmählich bei den Eingeborenen einen milderen Charakter annehmen, keine seltene. Schon in den einzelnen Choleraepidemien, in denen die Mortalitätsprozente allmählich sinken, tritt sie in Erscheinung. Aber auch die Syphilis, die bei ihrem ersten Auftreten in Deutschland einen geradezu epidemisch verheerenden Charakter hatte, ist allmählich in bezug auf die Schwere der einzelnen Erkrankungsformen milder geworden und Rothschuh[10] führt die Kürze und Milde, mit welcher die Syphilis in Nicaragua sich bei den infizierten Personen äußert, vor allem auf die starke Ausbreitung der Krankheit dortselbst und die daraus resultierende Durchseuchung (zum geringeren Teile vielleicht auf das trockene, heiße Klima) zurück. Auch in solchen Fällen kann eben wahrscheinlich eine teilweise, ererbte oder erworbene Immunität eine Abkürzung und milderen Verlauf der Erkrankung bedingen.

Mit diesen Erörterungen soll natürlich nicht gesagt sein, daß nicht auch bei der Species hominum, wenn auch keine absolute Immunität, so doch Unterschiede in bezug auf die Resistenz einzelner Rassen gegen bestimmte Infektionskrankheiten vorhanden sein können. Die klimatischen Faktoren, welche die Ausbreitung der Infektionskrankheiten durch direkte Einwirkung auf die Lebensbedingungen der Infektionserreger beeinflussen können, werden natürlich auch indirekt durch ihren Einfluß auf die körperliche Ausbildung der einzelnen Rassen wirksam werden. Aber das vorliegende Material erscheint

noch nicht genügend geklärt, um auch die Frage von den Ursachen der verschiedenen Rassenresistenz oder -disposition eingehend zu erörtern.

Individuelle natürliche Resistenz.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die natürliche Resistenz von Individuen der gleichen Species großen Differenzen unterliegt. Wir sehen dieselben allerdings bei einzelnen Species weniger deutlich hervortreten, wie bei anderen. Impft man z. B. eine Anzahl von Meerschweinchen mit der gleichen, durch einmaligen Versuch als tödlich erprobten Dosis einer nicht sehr virulenten Milzbrandkultur, so erliegen sie ausnahmslos und fast zur gleichen Zeit der Infektion. Verfährt man in gleicher Weise mit einer Reihe von Kaninchen, so tritt die verschiedene individuelle Resistenz zum mindesten darin in Erscheinung, daß sich der Tod bei einzelnen Tieren um mehrere Tage verzögert, es können aber unter Umständen auch geimpfte Tiere am Leben bleiben. Am ausgesprochensten sind aber vielleicht die individuellen Differenzen der natürlichen Resistenz beim Menschen. Wenn wir hier auch über kein experimentelles Material verfügen, so darf uns dieser Umstand doch nicht abhalten, solche Unterschiede und damit den Dispositionsbegriff, der ja eigentlich nur das Positiv zu dem Negativ: Resistenz, darstellt, anzuerkennen.

Es dürfte schwerlich erfahrene Kliniker geben, die bei gewissen Krankheiten nicht die Wichtigkeit einer individuellen Disposition, wenn auch nur für den Ablauf der bereits eingetretenen Infektion, leugnen würden. Denn gerade die Vielgestaltigkeit der klinischen Krankheitsbilder muß schon zu einer solchen Betrachtungsweise hinlenken. Der schwere oder leichte Verlauf einer Infektion ist sicherlich nicht nur durch die Virulenz des Erregers bedingt, sondern auch durch die individuelle Resistenz des Infizierten, die freilich auch mitunter einem Reste erworbener Immunität ihren Ursprung verdanken kann*). Die Hausinfektionen des Wartepersonals geben überdies dem Kliniker Gelegenheit zu Beobachtungen über die Verschiedenheit der Resistenz einer Reihe von Individuen, welche der gleichen Infektionsmöglichkeit, dem gleichen infizierenden Agens ausgesetzt sind. Auch der pathologische Anatom wird wohl immer geneigt sein, der Disposition eine gewisse Bedeutung für den Eintritt und Ablauf der Infektionen beizumessen: schon das verschiedene Verhalten des Personals in pathologischen Instituten gegenüber den septischen Infektionen, das nicht immer etwa durch stärkere oder geringere Neigung zur Reinlichkeit zu erklären ist, weist ihn auf die Wichtigkeit der Disposition hin. Gegner des Dispositionsbegriffes findet man eigentlich hauptsächlich in den Reihen der Bakteriologen, die bei ihren Tierexperimenten allerdings nicht allzu häufig Gelegenheit haben, eine verschiedene Resistenz der Individuen zu beobachten. Fast einem „Fütterungsexperimente am Menschen" gleichzustellen sind die Masseninfektionen, die wiederholt nach Fleischgenuß eingetreten sind. Wenn natürlich auch bei

*) Dabei soll zugegeben werden, daß die individuelle Resistenz um so mehr in den Hintergrund tritt, je größer die Virulenz des Krankheitserregers ist. Darauf weisen z. B. die Beobachtungen Sobernheims[11] über den Erfolg der Milzbrandinfektion hin.

solchen Ereignissen Zufälle nicht ausgeschlossen sind, so weist doch der bei den einzelnen Individuen trotz annähernd gleicher Infektionsmöglichkeit ganz verschieden auftretende Infektionserfolg auf differente Disposition hin: eine ganze Anzahl von Personen kann unter schweren Erscheinungen erkranken, eine zweite Reihe zeigt nur leichte, eine dritte überhaupt keine Symptome.

Wenn sonach auch die ärztliche Erfahrung für die Existenz einer Disposition, bzw. einer natürlichen Resistenz verschiedenen Grades spricht, so sind die Grundlagen der Dispositon bzw. natürlichen Resistenz noch durchaus nicht völlig geklärt. Nur das eine dürfen wir als feststehend erachten, daß es eine einheitliche Ursache, die allen diesen Erscheinungen zugrunde liegt, nicht gibt. Wir müssen zunächst unterscheiden zwischen: 1. lokaler Disposition bzw. verminderter Resistenz gewissen Infektionen gegenüber; 2. allgemeiner natürlicher Resistenz.

Die lokale Disposition deckt sich im wesentlichen mit dem, was man auch als Locus minoris resistentiae bezeichnet hat. Sie wird in vielen Fällen auf rein anatomischer Basis berühen können, vielleicht auch in Sekretionsanomalien der Drüsen, welche in die mit Schleimhäuten ausgekleideten Körperhöhlen münden, begründet sein. Für die Tuberkulose hat man im anatomischen Bau des Brustkorbes und der Lungen geglaubt, solche Momente finden zu können. So hat neuerdings wieder Freund[12] eine von ihm schon 1859 hervorgehobene Thoraxanomalie, Stenose der oberen Apertur durch Verkürzung des ersten Rippenknorpels, als disponierendes Moment für die Phthise bezeichnet, während Birch-Hirschfeld in dem eigentümlichen Aufbau der Bronchialäste ein solches zu sehen geneigt war, Schmorl in einer Rinnenbildung an der hinteren Peripherie der Lungenspitze.

Unter allgemeiner natürlicher Resistenz ist die Fähigkeit des Organismus zu verstehen, Mikroorganismen, welche von den Schleimhäuten oder der Haut in die Blutbahn eindringen, zu vernichten oder eine bereits bestehende Infektion zu lokalisieren bzw. zur Heilung zu bringen. Der herabgesetzten allgemeinen Resistenz würde der Begriff einer allgemeinen Disposition entsprechen, über welche in dem Abschnitt „Herabsetzung der allgemeinen Resistenz“ das wenige, was über diesen Gegenstand bekannt ist, gesagt werden soll. Der Ausdruck „allgemein“ ist hier in dem Sinne gewählt worden, daß die so bezeichnete Widerstandsfähigkeit bei allen Individuen aller Species zum Ausdruck kommt, wenn auch in individuell sehr verschiedenem Grade und nicht gleichmäßig allen Infektionen gegenüber, und somit die verbreitetste Grundlage für den Schutz des tierischen Organismus gegen Allgemeininfektionen bildet. Sie ist aber keineswegs immer als der ausschlaggebende Faktor der Immunität einer bestimmten Species gegen bestimmte Infektionen zu betrachten und deshalb ist, wie schon erwähnt, die Speciesimmunität von der individuellen Immunität zu trennen.

Die allgemeine natürliche Resistenz hat die gleiche Bedeutung für den Schutz des tierischen Organismus, wie die numerische Stärke einer Armee für die Verteidigung eines Landes. Die Speciesimmunität ist dem Schutze vergleichbar, welcher einzelnen Plätzen des Landes durch ihre besondere geographische Lage, durch klimatische Faktoren verliehen ist und sie von der numerischen Stärke ihrer Verteidigungstruppen fast unabhängig macht. Es handelt sich also hier um Aus-

nahmefälle. Im allgemeinen aber wird auch der Schutz, den der einzelne Bewohner eines Landes genießt, der numerischen Stärke der Verteidigungstruppen parallel laufen, und wie Truppenverschiebungen dieses Verhältnis günstig oder ungünstig beeinflussen können, so wird auch eine Hebung oder Minderung der Faktoren, welche die Grundlage der allgemeinen Resistenz bilden, auf die individuelle Resistenz einwirken müssen: die individuelle Resistenz beruht also, wenn auch nicht ausschließlich, auf den gleichen Faktoren, wie die allgemeine Resistenz aller Species.

Zur Begründung der Differenzen in der Speciesresistenz kann man sich auf Stoffwechselvorgänge berufen, die zu einer verschiedenen chemischen und biologischen Zusammensetzung der Körpersäfte und Zellen führen, welche nicht ohne Einfluß auf die Vermehrung eingedrungener Infektionserreger sein kann. Für die Differenzen in der natürlichen individuellen Resistenz ist diese Erklärung nur in sehr beschränktem Maße verwertbar. Sie gilt allenfalls noch da, wo die Infektionserreger in Körperhöhlen, auf Schleimhäuten mit Sekreten in Berührung kommen, die auch bei den einzelnen Individuen der gleichen Species in ihrer Zusammensetzung schwanken können. Wo aber die Infektionserreger durch Verletzungen usw. direkt in die Blutbahn eindringen, wird man kaum große chemische Differenzen in der Zusammensetzung des Blutes, das bei allen Angehörigen der gleichen Species eine sehr gleichmäßige Zusammensetzung zeigt, zur Erklärung heranziehen können, sondern vielmehr auf biologische Faktoren zurückgreifen müssen, wie sie nachstehend erörtert werden sollen.

Die Grundlagen der allgemeinen natürlichen Bakterienresistenz.

Die Beobachtungen über den großen Keimgehalt der äußeren Haut und aller mit der Außenwelt kommunizierenden Körperhöhlen, über den Keimgehalt des Luftstaubes usw. mußten schon frühzeitig die Frage anregen, wie sich der menschliche Organismus den Mikroorganismen gegenüber, die durch eine Verletzung der Oberhaut und Schleimhäute eindringen, verhält. Die Gefahr, daß eine solche stattfindet, besteht täglich und stündlich. Schon der einfache Kauakt kann zu Verletzungen führen.

Und doch wissen wir nicht, nur aus alten Beobachtungen von van den Brocks[13] und Meissners, sondern auch das den exakten bakteriologischen Untersuchungen Hausers[14] und Zahns[15], daß im allgemeinen weder die Gewebe der inneren Körperorgane, soweit sie nicht direkt mit der Außenwelt kommunizieren, noch das Blut lebende Bakterienkeime enthält. Aber schon kurze Zeit nach dem Tode dringen von den Körperhöhlen aus die Bakterien ein und der Fäulnisprozeß beginnt. Damit ist eigentlich schon erwiesen, daß zur Erklärung dieses Rätsels nicht etwa die grob chemische Zusammensetzung der Körpersäfte oder Zellen herangezogen werden kann. Denn in diesem Sinne treten auch nach dem Tode zunächst nur unbedeutende Aenderungen ein.

Es lag also nahe, an biologische Faktoren zu denken. Nägeli suchte zuerst dieser Annahme Ausdruck zu geben, indem er von einem Konkurrenzkampf zwischen Bakterien und Körperzellen sprach, bei dem je nach den gegebenen Bedingungen die eine oder andere Partei

das Uebergewicht erlangt, eine Ansicht, die zunächst nicht allzu viele Anhänger fand — nur NENCKI hat sich für dieselbe entschieden ausgesprochen — und die auch zu botanisch gehalten war — die Zellen sollten sich gegenseitig die Nahrungsstoffe wegnehmen — als daß sie den denkenden Mediziner befriedigen konnte. Das Rätsel wurde eigentlich nur größer, als man im Beginne der bakteriologischen Aera sah, daß in großen Mengen in das Blut eingespritzte Bakterien pathogener und nicht pathogener Art schon nach wenigen Stunden verschwinden, ohne daß sie etwa durch die Nieren ausgeschieden werden (FODOR[16], WYSSOKOWITSCH[17]). Die Aufklärung, die WYSSOKOWITSCH gab, daß die verschwundenen Bakterien sich teils abgestorben (nicht pathogene), teils lebend (pathogene) in den Organen wiederfinden, konnte wenig befriedigen, denn es lagen schon Beobachtungen vor, welche darauf hinwiesen, daß das Blut einen schädigenden Einfluß auf die Mikroorganismen besitzt. TRAUBE & GSCHEIDLEN[18] hatten festgestellt, daß nicht nur Kaninchen, die Faulflüssigkeit injiziert erhalten hatten, am Leben blieben, sondern daß auch das Blut solcher Tiere bei sorgfältiger Aufbewahrung nicht faule, und darin hatten sie den — allerdings nicht vollgültigen — Beweis gesehen, daß die injizierten Bakterien innerhalb des Blutes zugrunde gehen. L. LANDAU[19] konnte nachweisen, daß selbst das Blut von Kranken mit schwerer allgemeiner Sepsis nicht faule und wahrscheinlich erst kurz ante mortem bakterienhaltig sei. GROHMANN[20] hatte bei seinen Studien über den Gerinnungsvorgang eine schädigende Wirkung des Blutes auf Bakterien beobachtet, die er mit dem Gerinnungsvorgang selbst in Beziehungen zu bringen suchte.

Alle diese Beobachtungen haben allmählich ihre Aufklärung gefunden, und das genauere Studium der Verteidigungsmittel des Körpers hat im wesentlichen 2 Gruppen solcher in den Vordergrund treten lassen, die man gewöhnlich als celluläre und humorale unterscheidet. Unzweifelhaft ist eine solche Unterscheidung eine rein schematische, aber immerhin für die Verständigung auf diesem schwierigen Gebiete wichtige. Denn einerseits entstammen die in den Säften gelösten Schutzstoffe den Zellen, andererseits haben die Untersuchungen der neuesten Zeit bewiesen, daß gerade die wichtigsten cellulären Verteidigungstruppen, die Leukocyten in ihrer Tätigkeit vielfach von dem Vorhandensein gelöster, also humoraler Agentien abhängig sind. Die Lehre von den cellulären Schutzvorrichtungen, die gemeinhin unter dem Namen der „Phagocytose" zusammengefaßt werden, wird eine eigene Darstellung durch ihren Begründer und berufensten Vertreter in diesem Handbuche finden. *Hier soll deshalb nur auf die humoralen Schutzstoffe näher eingegangen* und auf die *cellulären* Schutzmittel nur *so weit* Bezug genommen werden, *als es zum Verständnis* des Gesamtbildes von dem natürlichen Verteidigungszustand der Organismen *notwendig ist.*

I. Die historische Entwickelung der Lehre von der bakteriziden Wirkung der Körpersäfte.

Die erste, einigermaßen genaue Beobachtung über die bakterizide Wirkung des extravaskulären Blutes wurde von FODOR[21] gegeben, der im Herzblut frisch getöteter Tiere Milzbrandbacillen zugrunde gehen sah. Seine Versuche mußten aber, weil das Blut nachträglich koagulierte und somit in den Coagula eingeschlossene Bakterien eine Ab-

nahme vortäuschen konnten, noch als nicht ganz zuverlässig bezeichnet werden. Es war daher äußerst wertvoll, als Nuttall[22] auf Flügges Anregung den ersten völlig exakten Beweis für die Existenz solcher bakterizider Stoffe im defibrinierten Blute, pleuritischen Exsudat, Humor aqueus, Liqu. pericardii liefern konnte, indem er Milzbrandbacillen, Bac. subtilis, Bac. megatherium, Staphyl. pyog. aur. in den von Kaninchen, Mäusen, Hammeln, Menschen, Hunden und Tauben gewonnenen Körpersäften zugrunde gehen sah. Nuttall machte auch schon die Beobachtung, daß die bakterizide Wirkung des Blutes durch längeres Erhitzen auf 55° aufgehoben wird. Die weitere Entwickelung der Lehre von der bakteriziden Wirkung der Körpersäfte ist besonders mit dem Namen Hans Buchners und seiner Schüler verbunden. Denn die fast gleichzeitig mit der ersten Arbeit Buchners[23] erschienenen Untersuchungen Nissens[24] brachten nur im wesentlichen ausgedehntere Versuche in derselben Richtung, wie sie schon Nuttall gegeben hatte. Neu und wichtig war in Nissens Untersuchungen vor allem der Nachweis, daß auch das Peptonblut bakterizide Wirkungen aufweist, daß ferner eine übermäßig große Menge von Bakterien, sei sie dem extravaskulären Blute beigemischt oder noch während des Lebens in den Kreislauf eingeführt, die keimtötende Wirkung des Blutes erschöpft. Buchner konnte zunächst diese beiden Tatsachen, wie die früheren Ergebnisse Nuttalls bestätigen. Aber von entscheidender Wichtigkeit war der Nachweis Buchners, daß auch das zellfreie Serum bakterienvernichtende Eigenschaften besitzt, nachdem durch die früheren Untersucher nur die Wirkung des zellhaltigen Blutes und eine schwache Wirkung des Humor aqueus bewiesen war. Buchners Untersuchungen in den nächsten Jahren lieferten die weiteren wichtigen Aufklärungen über die Eigenschaften dieser bakteriziden Körper, die er einige Jahre später als Alexine (von ἀλέξειν abwehren) bezeichnete. Die nächsten Jahre (90—92) brachten eine große Reihe von Arbeiten, welche die Resultate von Nuttall, Nissen und Buchner zum großen Teil bestätigten. Hervorgehoben seien hier die Untersuchungen von Behring & Nissen[25], die wertvolle Aufschlüsse über die Spezifität der Blutserumwirkung verschiedener Tiere gegenüber verschiedenen Bakterienarten gaben, von de Giaxa & Guarnieri[26], die den Nachweis lieferten, daß auch innerhalb einer abgeschnürten Gefäßstrecke des lebenden Tieres die Bakterienvernichtung stattfindet. Ferner stellte Tria[27] die keimtötende Wirkung des Muskelsaftes, auch nach Abstumpfung der sauren Reaktion, Prodden[28] die von Ascites- und Hydrocelenflüssigkeit fest. Stern[29] konnte das bakterizide Vermögen von Exsudaten und Transsudaten bestätigen. Der unzweifelhafte Zusammenhang der natürlichen Resistenz mit den Erscheinungen der Entzündung, dem Auftreten der Leukocyten und der Phagocytose, die inzwischen durch die Beobachtungen Metschnikoffs und seiner Schüler festgestellt war (s. Literatur in dem Abschnitt über „Phagocytose"), drängten dazu, eine Verbindung zwischen der Lehre von der Phagocytose und der Alexinwirkung herzustellen. Durch die Untersuchungen von Hankin, Kanthak, Denys und seinen Schülern, sowie von Buchner, Hahn, A. Wassermann, Schattenfroh, Löwit, Bail, Schneider u. a. wurde sie darin gefunden, daß die Leukocyten imstande sind, bakterizide Stoffe zu liefern. (Literatur s. in dem Abschnitt über den „Ursprung der Alexine".) Die in neuerer Zeit von

Wright und seinen Schülern in den Vordergrund gestellten Opsonine, die von Neufeld & Rimpau entdeckten Bakteriotropine haben den Zusammenhang zwischen der Phagocytose und gelösten Stoffen im Blutserum noch enger gestaltet und damit den anfangs so scharfen Unterschied zwischen cellulärer und humoraler Theorie mehr und mehr verschwinden lassen. Die schon von Buchner gemachten Beobachtungen über den Parallelismus zwischen bakterizider und globulizider Wirkung des Blutserums fanden durch die Untersuchungen Ehrlichs und seiner Schüler weiteren Ausbau und führten zu dem Schlusse, daß die hämolytische und bakterizide Wirkung jedenfalls viel komplizierter in ihrem Ablauf und ihrer Spezifität sind, als man auf Grund der Buchnerschen Auffassung annehmen dürfte.

2. Nachweis der Alexinwirkung.

Handelt es sich nur um den qualitativen Nachweis der bakteriziden Alexinwirkung von Blut oder Serum oder um die Demonstration desselben (z. B. für Vorlesungszwecke), so kann man das von Pettersson[30] angegebene Verfahren benutzen. In ein Röhrchen mit verflüssigter 5-proz. Gelatine wird eine gegen Alexine wenig widerstandsfähige Bakterienart, z. B. Bac. typhi eingesät und möglichst gleichmäßig verteilt. Nach dem Erstarren wird auf die Gelatine zirka 5 ccm des zu prüfenden Blutes oder Serums aufgeschichtet und das Röhrchen im Eisschrank aufbewahrt. Nach 1—3 Tagen wird das Röhrchen in Zimmertemperatur gebracht und nach dem Auswachsen der Kolonien zeigt sich nun oben an der Gelatinegrenze eine 2—4 mm breite Schicht der Gelatine, welche durch Diffusion der Alexine frei von Kolonien geblieben ist, während die darunter befindliche Gelatineschicht von Kolonien völlig durchsetzt erscheint. (Diese Methode eignet sich übrigens auch zur Demonstration der hämolytischen Wirkungen.)

Zur quantitativen Bestimmung der Alexinwirkungen bedient man sich zweckmäßig der Plattenmethode, wie sie bereits von Nuttall, Nissen, Buchner u. a. angewandt worden ist. Selbstverständlich handelt es sich nur um die Gewinnung vergleichbarer, nicht absolut richtiger Resultate, die überhaupt mit unseren bakteriologischen Methoden nicht zu erzielen sind. Es ist also bei diesen Versuchen nur Gewicht darauf zu legen, daß das gleiche Verfahren während der einzelnen Versuchsreihen immer genau eingehalten wird. Das im Buchnerschen Laboratorium übliche Verfahren war folgendes: Im allgemeinen werden je 2 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit in sterile Reagenzgläser verteilt. Wenn man die Wahl zwischen Blut und Serum hat, so bevorzugt man das letztere, weil im Blut die Verteilung der Bakterien keine so gleichmäßige ist und leicht Nährstoffe aus den Blutkörperchen in das Plasma übergehen, welche die Wirkung der Alexine beeinträchtigen. Man tut gut, stets mindestens 2 Proben der gleichen Zusammensetzung zur Kontrolle anzusetzen und ferner stets 1 oder 2 Proben der zu untersuchenden Flüssigkeiten, die durch halbstündiges Erhitzen im Wasserbade auf 55—60° inaktiviert wurden: gerade durch die Kontrolle kann man alle anderen Momente, die etwa keimtötend wirken könnten, ausschalten. In den inaktivierten Proben muß schon nach wenigen Stunden üppige Vermehrung eintreten.

Um festzustellen, ob das Blut, Serum usw. keimtötend wirken, muß zunächst die Einsaat festgestellt werden. Man beschickt also sämtliche Röhrchen mit 1 Tropfen einer verdünnten 24-stündigen Bouillonkultur oder stark verdünnten Aufschwemmung einer 24-stündigen Agarkultur der zu untersuchenden Bakterienart. Dabei muß man mit dem Grad der Verdünnung erheblich variieren, je nach der Art des verwendeten Serums bzw. der Kultur. Mitunter genügt 1 Tropfen einer 10-fach verdünnten Kultur, um die Alexinwirkung schon zu erschöpfen. Nach gründlicher Durchmischung werden nun aus den Reagenzröhren Proben entnommen, und zwar mittels einer Platinöse. Statt der Oese können auch sterilisierte Kapillarpipetten von gleichmäßiger Dicke benutzt werden, mit denen eine bestimmte Tropfenzahl entnommen wird. Dieselbe Oese kommt während des ganzen Versuchs zur Anwendung und wird immer bis zur gleichen Tiefe eingetaucht, weshalb man zweckmäßig die Oese durch Umbiegen und Umwickeln herstellt und bei der Umwickelung sich die Eintauchtiefe durch das leicht vorstehende Ende des Platindrahtes markiert. Zweckmäßig soll die Oese nicht mehr als 2—4 mg fassen, was durch Wägung der leeren und vollen Oese leicht zu kontrollieren ist. Die mit der Platinöse oder Pipette entnommenen Proben werden in verflüssigter Gelatine oder Agar verteilt, die Nährböden dann in Petrischalen von möglichst gleichem Durchmesser ausgegossen. Bei Bakterienarten, welche auf Gelatine wachsen, wird man diesem leichter zu handhabenden Nährboden immer den Vorzug geben. Für vergleichende Versuche ist es gleichgültig, ob etwa auf dem Agar ein paar Keime mehr zur Entwickelung gelangen. Nach Entwickelung der Kolonien werden diese in der üblichen Weise gezählt und die Resultate entweder direkt verzeichnet oder auf 1 ccm der zu prüfenden Blutart berechnet*). Nach Entnahme der Aussaatprobe werden die Röhrchen zweckmäßig, um ein rasches Anwärmen zu bewirken, in ein Wasserbad von 37° gestellt und mit diesem in den Thermostaten bei 37°. Die Entnahme der weiteren Proben geschieht nach 2—3 Stunden, sowie nach 5—8 Stunden und 24 Stunden in der gleichen Weise, d. h. mit der gleichen Oese oder der gleichen Tropfenzahl aus einer Kapillarpipette, um die fortschreitende Wirkung des Blutes oder Serums zu kontrollieren. Der Höhepunkt der Wirkung tritt gewöhnlich nach 6—7 Stunden auf. Bleiben die Platten steril, so kontrolliert man die völlige Keimfreiheit der Blut- oder Serumproben noch dadurch, daß man zirka 10 ccm sterile Bouillon auf die 2 ccm Probeflüssigkeit schichtet und die Mischung bei 37° aufbewahrt. Vor der Probeentnahme und auch während der Digestion bei 37° müssen die Röhrchen öfter geschüttelt werden, um eine gleichmäßige Verteilung der Keime zu bewirken, die sonst leicht sedimentieren. Sehr zweckmäßig ist es überhaupt, während des ganzen Versuches durch einen Schüttelapparat die Röhrchen im Thermostaten zu bewegen, wie aus den Resultaten von A. HEGELER[31] hervorgeht. Die Vorteile eines solchen Verfahrens liegen klar zutage: 1. werden durch Bewegung wahrscheinlich alle enzymatösen Wirkungen verstärkt (eigene Beobachtungen an Pepsin und Trypsin);

*) Die Zählung der Kolonien erfolgt am besten bei einer Zahl bis etwa 1000 pro Petrischale mittels der WOLFFHÜGELschen Zählplatte, bei größerer Anzahl von Kolonien mikroskopisch, wobei es im allgemeinen genügt, die Schale in 8 Sektoren zu teilen und je 4 Gesichtsfelder aus jedem Sektor zu zählen.

2. wird die Neigung der Bakterien, in Wuchsverbänden aneinanderzuhaften oder zu agglutinieren, dadurch vermindert, und somit werden durch die Bewegung Täuschungen vermieden, die sonst in bezug auf die Verminderung der Keimzahl bei der Plattenmethode mitunter eintreten können.

WRIGHT[32] bestimmt entweder 1. welche Serumverdünnung noch eine abgemessene Bakterienmenge am Auskeimen verhindert oder 2. wieviel Bakterien von einer festgesetzten Serummenge völlig abgetötet werden. Er hat eine Untersuchungsmethode ausgearbeitet, welche mit äußerst kleinen Mengen von Serum und Nährmedien unter Benützung eigner Kapillaren durchführbar ist, aber mancherlei technische Schwierigkeiten bietet und deshalb sich keinen allgemeinen Eingang verschafft hat. (Das Nähere über die Platten- und die WRIGHTsche Methode s. bei BÖHME, KRAUS-LEVADITI, Handbuch der Methodik der Immunitätsf., Bd. II, S. 366 ff.)

Ebensowenig hat sich das bioskopische Verfahren von NEISSER & WECHSBERG[33] in weiteren Kreisen Anerkennung erworben, das auf der Aufhebung oder der Minderung des Reduktionsvermögens für Methylenblau beruht, welche mit der Schädigung oder dem Tode der Bakterienzelle eintreten. Für orientierende Versuche dürfte es unter den nötigen Kautelen immerhin sehr brauchbar sein (s. BÖHME, a. a. O.).

In neuerer Zeit sind vielfach auch klinische Alexinproben angegeben worden, die nur auf der Bestimmung der hämolytischen Kraft des Serums beruhen und natürlich viel schneller und leichter, mit viel geringeren Serummengen durchführbar sind, als die bakteriziden Versuche (siehe z. B. GAY & AYER[34], MORO[35]). Es muß aber noch als zweifelhaft gelten, ob tatsächlich eine vollkommene Identität des hämolytischen und bakteriziden Komplementgehaltes (s. unten) besteht, und man wird daher mit der Verwendung hämolytischer Alexinproben, wo es sich um Fragen der natürlichen Resistenz handelt, etwas vorsichtig sein müssen.

3. Eigenschaften der Alexine.

Ein genaues Studium der Eigenschaften und Natur der Alexine wurde eigentlich erst durch den Nachweis BUCHNERS ermöglicht, daß auch das zellfreie Serum bakterizide Eigenschaften besitzt. Dadurch war die Mitwirkung lebender oder toter Zellen in den nun folgenden Versuchen ausgeschlossen, die in früheren die genaue Erforschung beeinträchtigt hatte.

Die wichtigsten Beobachtungen, die BUCHNER[36] u. a. bezüglich der Eigenschaften der Alexine machen konnte, sind folgende:

1. Verfahren durch Temperatureinwirkungen: Durch Gefrieren und Wiederauftauen wird die Serumwirkung nicht vernichtet, während das bakterizide Vermögen des Blutes dadurch verschwindet: der nährende Einfluß der gelösten Blutzellen-Bestandteile paralysiert hier den tötenden Einfluß des Blutes. Bei kühler Aufbewahrung bleibt das Serum oft wochenlang noch wirksam, wenn auch allmählich eine Abschwächung auftritt. Die Wirkung hält sich ziemlich unverändert bei einer 20-stündigen Erwärmung des Serums auf 37,5—37,8° C, wird stark geschwächt durch 20-stündiges Erwärmen auf 44,8—45,6° und

völlig vernichtet durch 6-stündiges Erwärmen auf 50—51,5⁰ oder halbstündiges auf 55⁰. Es ist aber zu bemerken, daß diese Temperaturangaben eigentlich nur für den untersuchten Fall: Kaninchenserum-Typhusbacillen zutreffen. Wenn auch die Angabe von WALZ[37], daß Kaninchenserum gegen Milzbrandbacillen auch nach dem Erhitzen auf 55⁰ bakterizid bleibt, nicht ganz richtig ist, weil meist doch eine leichte Abschwächung eintritt, so ist doch zuzugeben, daß die bakterizide Wirkung alexinhaltiger Flüssigkeiten, auch Exsudate, nicht immer völlig durch Erwärmen auf 55⁰ erlischt. Diese Erscheinung hat aber durchaus nichts Befremdliches, denn wir haben ja nie reine Alexinlösungen vor uns und somit ist der bakterizide Einfluß anderer im Serum befindlicher, hitzebeständiger Substanzen nicht ohne weiteres auszuschließen. Für die Wirkung des inaktiven Kaninchenserums auf Milzbrandbacillen kann daher sehr wohl die Alkaleszenz des Serums in Betracht kommen, wie PANE[38] festgestellt hat, ohne daß dieser Faktor anderen Bakterienarten gegenüber ins Gewicht fällt. Wir müssen eben nur daran festhalten, daß derjenige Teil der Serumwirkung, der beim Erhitzen auf 55⁰ vernichtet wird, auf Rechnung der Alexine zu setzen ist. Diese Eigenschaft bildet das wesentliche Charakteristikum der Alexine, die durch diese Temperaturreaktion mangels anderer Kriterien vorläufig nur zu charakterisieren sind, ähnlich wie KÜHNE die verschiedenen Albumosen durch Fällungsreaktionen zu charakterisieren suchte, ohne eine vollkommen glatte Trennung für alle Fälle zu erreichen.

2. Gegen Lichtwirkung sind die Alexine sehr empfindlich, so daß im direkten Sonnenlicht das Serum schon nach wenigen Stunden unwirksam werden kann (BUCHNER).
3. Unterstützt wird die Lichtwirkung durch den Zutritt von Sauerstoff, der aber an sich nicht direkt zerstörend auf die Alexine wirkt.
4. Die Alexine verschiedener Tierspecies können sich gegenseitig vernichten (Hunde-Kaninchenserum).
5. Die Alexine werden durch Kontakt mit lebenden Bakterien und deren Zersetzungsstoffen vernichtet (daher die Wirkung einer größeren Aussaat).
6. Die bakterizide Wirkung der Alexine wird nicht durch Pepsinverdauung, nicht durch Neutralisieren des Serums mit Essigsäure und Schwefelsäure aufgehoben. Die Reaktion des Serums kann also im allgemeinen bei seiner labilen bakteriziden Wirkung keine entscheidende Rolle spielen. Nach v. LINGELSHEIM[39] hebt allerdings die Neutralisation des Serums die Wirkung für Milzbrandbacillen auf.
7. Die Evakuation des Serums, also die Entfernung der gelösten Gase, auch der Kohlensäure, sowie die Evakuation nach Neutralisation des Serums vernichten die Serumwirkung nicht. Damit ist auch die von BEHRING für das Rattenserum aufgestellte Hypothese hinfällig, daß die im Serum gelöste Kohlensäure von wesentlicher Bedeutung sei.
8. Die Wirkung des Serums erlischt bei der Verdünnung mit dem 12-fachen Volumen Wasser, bleibt erhalten bei gleicher Verdünnung mit alkalischer Kochsalzlösung. Sie erlischt ferner

bei der Dialyse gegen destilliertes Wasser, bleibt erhalten bei der Dialyse gegen physiologische Kochsalzlösung. Außer Kochsalz können auch verschiedene andere Salze, so Kalium-, Lithium-, Ammoniumchlorid, Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Magnesiumsulfat die gleiche Funktion ausüben.

9. Die vernichtende Wirkung der Erhitzung auf 55° kann paralysiert werden durch Salzzusatz. Die günstigste konservierende Wirkung für Hundeserum ergab ein Zusatz des gleichen Volumens 8-proz. Ammonsulfat- oder 28,4-proz. Natriumsulfatlösung. Natriumchloridlösung wirkt in äquivalenten Mengen wesentlich schwächer konservierend, noch schwächer die Nitrate. Entscheidend für die Resistenzerhöhung ist nicht nur die in der Raumeinheit vorhandene Menge von Salzmolekülen, sondern auch das Verhältnis zur Menge der gleichzeitig anwesenden Serumteilchen. Die konservierende Wirkung der Salzzusätze fällt demnach zusammen mit der wasseranziehenden Wirkung, die nach HOFMEISTER bei den Sulfaten am stärksten, bei den Nitraten am geringsten, bei Chloriden eine mittlere ist.
10. Durch 90-proz. Natriumsulfatlösung erhält man aus Hundeserum einen Niederschlag, der bei 70° getrocknet und in Wasser wieder aufgelöst sich als wirksam erweist.
11. In trockenem Zustande ertragen die Alexine wesentlich höhere Hitzegrade, ohne ihre Aktivität zu verlieren.

Diese Feststellungen sind in neuerer Zeit für die den Alexinen in dieser Hinsicht gleichzustellenden Komplemente noch nach verschiedenen Richtungen erweitert worden. Allerdings beschränken sich die Untersuchungen meist auf das hämolytische Komplement.

So haben MUIR & BROWNING[40] berichtet, daß durch Berkefeldfilter der hämolytische Anteil des normalen Meerschweinchenserums größtenteils zurückgehalten wird. ZEISLER konnte frisches Menschenserum durch Schütteln bei 15—17° in der bakteriziden Wirkung gegenüber Milzbrandbacillen inaktivieren.

Die Thermolabilität ist von MANWARING[41] für normales Ziegenserum genauer geprüft worden. Danach wird das Komplement zerstört in 2 Minuten bei 61°, in 4 bei 59°, in 8 bei 57°, in 12 bei 55°, in 14 bei 53°, in 55 bei 50°. Bei 49° tritt vollständige Zerstörung auch in 60 Minuten nicht ein. Nach LÜDKE[42] liegt das Temperaturoptimum der Wirkung zwischen 30—46° C. Die Temperatur der flüssigen Luft schädigt das Komplement nicht. Ueber das Verhalten des Komplements bei der Dialyse siehe weiter unten. Für das Zugrundegehen des Komplements in salzarmer Lösung (siehe unten) nimmt SACHS[43] ein komplementozides Ferment an, dessen Wirkung nach FRIEDBERGER[44] durch hypertonische Salzlösungen (z. B. 4-proz. NaCl) gehemmt wird, wodurch sich die konservierende Eigenschaft solcher Salzlösungen erklären würde. Die durch Salzsäure bewirkte Zerstörung des Komplements bleibt nach HECKER[45] auch nach dem Neutralisieren bestehen, während die vernichtende Wirkung kleiner Mengen von Natronlauge durch Neutralisation rückgängig gemacht werden kann. Nach ARISTOWSKY[46] ist es von dem Lösungsobjekt (Zellart, Bakterienart) und der Tierspecies, von welcher das Serum stammt, abhängig, ob und wie stark das Alexin noch in saurer Lösung zu funktionieren vermag.

4. Die Beziehungen der bakteriziden Wirkung des Blutserums zur globuliziden (hämolytischen). Biologische Konstitution der Alexine.

Schon aus den Arbeiten von CREITE, LANDOIS, PANUM, HAYEM wissen wir, daß das Serum einer Tierspecies die roten Blutkörperchen einer anderen Tierspecies abzutöten und aufzulösen vermag. DAREMBERG[47] hat zuerst, durch Beobachtungen BUCHNERS u. a. über die Temperaturempfindlichkeit der bakteriziden Substanzen im Serum aufmerksam gemacht, nachgewiesen, daß auch die hämolytischen Wirkungen durch Erhitzen des Serums auf 50—55 ⁰ vernichtet werden. BUCHNER[48] stellte weiter fest, daß die hämolytische und bakterizide Wirkung in übereinstimmender Weise nicht nur durch hohe Temperaturen, sondern auch durch Licht, namentlich bei Sauerstoffgegenwart, durch Zumischung des Serums einer anderen Tierspecies herabgemindert bzw. aufgehoben werden. Die globulizide Aktion ist ferner ebenfalls quantitativen Verhältnissen unterworfen und ebenso wie die bakterizide spezifischer Natur, insofern sie je nach Art des serumliefernden Tieres und der aufzulösenden Blutart variiert. Auch die weiteren Untersuchungen der nächsten Jahre haben im wesentlichen diesen Parallelismus zwischen bakterizider und globulizider Aktion bestätigt, der trotzdem, abgesehen von den Arbeiten BUCHNERS und seiner Schüler, wenig Beachtung fand. Erst als die Untersuchungen von BORDET[49], BELFANTI & CARBONE[50], sowie von EHRLICH und seinen Schülern die hämolytischen Immunsera künstlich erzeugen lehrten und EHRLICH seine geistvollen Theorien über die Wirkungsweise solcher Immunsera veröffentlichte, begann man auch in weiteren Kreisen diesem Zusammenhang zwischen bakterizider und hämolytischer Wirkung wieder mehr Aufmerksamkeit zu schenken und die für die hämolytischen Sera gewonnenen Resultate auch auf die bakteriziden Wirkungen der Normalsera zu übertragen.

Zum Verständnis der hierbei erreichten Ergebnisse ist es notwendig, die theoretischen Anschauungen von EHRLICH kurz an dieser Stelle zu erörtern, die eine ausführlichere Darstellung in dem Abschnitt über „erworbene Immunität" erfahren werden. Wenn ein fremdartiger Bestandteil, sei es ein Toxin oder eine fremde Zelle (Blutkörperchen), in den Organismus eingeführt wird, so tritt er mit irgendwelchen bindenden Gruppen der Zellen des betreffenden Organismus, den Rezeptoren, infolge einer chemischen Affinität in Verbindung. Die Antitoxine, die Immunkörper der spezifisch hämolytischen und bakteriziden Sera sind nichts anderes als von den Zellen im Ueberschuß produzierte Seitenketten oder Rezeptoren, die ins Blut abgestoßen werden. Weitere Forschungen über die Wirkungsweise solcher spezifischen Sera zeigten, daß sie zwei Komponenten enthalten: eine thermostabile Komponente, den spezifischen Immunkörper, welcher eine Erhitzung auf 55—60 ⁰ verträgt, und eine thermolabile, welche durch die gleiche Prozedur vernichtet wird. Beide Komponenten müssen zusammenwirken und ineinander eingreifen, wenn die volle Wirkung — Abtötung der Bakterien oder Auflösung der roten Blutkörperchen — zustande kommen soll. Die thermostabile Komponente wurde von BORDET „substance sensibilisatrice" genannt, weil sie die Blutkörperchen für die Aufnahme der zweiten, thermolabilen Komponente empfänglich macht. METSCHNIKOFF nennt

sie Philocytase, Müller Copula, London Desmon, Gruber Präparator, Ehrlich Immunkörper oder Antikörper oder Zwischenkörper oder Ambozeptor. Nach Ehrlich besitzt nämlich der Immunkörper zwei haptophore Gruppen: die eine cytophile, welche sich mit der Zelle verbindet, zu welcher der Immunkörper chemische Affinität besitzt (rotes Blutkörperchen, Bakterienzelle usw.), die andere, welche sich mit der thermolabilen Komponente verbindet. Die thermolabile Komponente wurde von Bordet mit Buchners Alexin identifiziert. Ehrlich nennt sie Komplement (früher Addiment), mit Rücksicht auf ihre Fähigkeit, die Wirkung der thermostabilen Komponente zu vervollständigen und nannte die zweite Gruppe des Ambozeptors, welche in das Komplement eingreift, komplementophile. Die Trennung dieser beiden Komponenten beruht auf der Beobachtung, die schon Gruber & Durham[51] gemacht hatten, daß der spezifische Immunkörper von den Bakterien verbraucht wird. Ehrlich & Morgenroth[52] konnten später für die spezifisch hämolytischen Sera feststellen, daß tatsächlich eine Bindung des Immunkörpers an die Erythrocyten stattfindet, während Hahn & Trommsdorff[53] den gleichen Nachweis für die spezifisch bakteriziden Immunsera erbracht haben. Dagegen ist, wie v. Dungern[54] hervorhebt, der strenge Beweis für die Verbindung zwischen Immunkörper und Komplement noch nicht geliefert.

Die hier entwickelten Anschauungen haben nun Ehrlich & Morgenroth auch für das normale Serum zu bestätigen gesucht. Es gelang ihnen für die hämolytische Wirkung der Normalsera nachzuweisen, daß auch hier eine komplexe Wirkung vorliegt, nicht eine von einem einheitlichen Alexin ausgehende. Sie bedienten sich dabei, wie schon früher, im wesentlichen der für die hämolytischen Immunsera benützten Kältetrennungsmethode, die darauf beruht, daß bei 0° unter günstigen Bedingungen von Zellen nur der Ambozeptor, nicht das Komplement verankert wird. Auf diese Weise kamen sie zu dem Resultat, daß auch die hämolytische Fähigkeit des normalen Serums auf dem Zusammenwirken zweier Körper, eines wärmebeständigen, des Zwischenkörpers, und einer thermolabilen Substanz, des Komplements, beruht. Diese Anschauung, die eigentlich zunächst nur für die hämolytische Aktion der Normalsera erwiesen war, war für die bakterizide Wirkung schon vor Ehrlich von Pfeiffer[55] und Moxter[56] vertreten worden. Sie wurde von Ehrlich & Morgenroth, Neisser & Wechsberg[57] noch dahin erweitert, daß auch die Zwischenkörper der normalen Sera spezifischer Natur sind, d. h. daß für jede hämolytische oder bakterizide Leistung eines normalen Serums auch ein besonderer Zwischenkörper vorhanden sei und daß auch eine Vielheit von Komplementen gleichfalls spezifischer Natur existiere. Dabei machen sie nur die Einschränkung, daß ein Komplement auf mehrere, verschiedene Ambozeptoren passen könne. Demgegenüber betonte Buchner[58] auf Grund seiner Versuche, die allerdings von Sachs[59] zum Teil widerlegt sind, daß die unbedingte Notwendigkeit der Mithilfe thermostabiler Körper, sowie ihre Spezifität noch nicht für alle Fälle erwiesen sei und daß daher der Name „Hilfskörper" passender für dieselben erscheine.

Daß auch bei der bakteriziden Wirkung der Normalsera ein Verbrauch der bakteriziden Stoffe bzw. eine Bindung an die Bakterienzelle erfolgt, war schon nach früheren Versuchen sehr wahrscheinlich. Zunächst sind hier die Beobachtungen Buchners u. a. anzuführen

über die Erschöpfung der bakteriziden Wirkung des Blutserums durch eine große Aussaat von Bakterien, eine Erscheinung, die sowohl je nach der Serum-, wie nach der Bakterienart quantitativ variabel ist. Ferner gehören hierher die Beobachtungen von Nissen (l. c.), Bastin[60], sowie von Denys & Kaisin[61] über die herabsetzende Wirkung, welche die Injektion lebender und toter Bakterienkulturen auf die mikrobizide Wirkung des Blutserums hat. Bail[62] hat diese Untersuchungen wesentlich erweitert und vertieft und kommt dabei zu Schlüssen, die den Ehrlichschen Anschauungen über die Spezifität der Komplemente nicht gerade günstig sind. Nach Bail ist die anscheinend qualitativ spezifische Wirkung toter Bakterien auf die Alexine lediglich quantitativer Natur, so daß also einer einheitlichen Auffassung der Alexine kein Hindernis entgegenstehen würde. Eine solche hat auch Bordet u. a. vertreten, der mit Gengou[63] festgestellt hat, daß bestimmte, mit Immunkörper beladene, also in seinem Sinne „sensibilisierte“ Blutkörperchen und Bakterien alles Alexin aus dem Serum fortnahmen und nicht etwa, wie das nach der Ehrlichschen Anschauung zu erwarten wäre, nur das für sie passende Alexin, während das auf andere Zellen eingestellte Alexin erhalten bliebe. Ehrlich & Sachs[64] haben auch diese Versuche zu widerlegen versucht: sie zeigten, — aber nur für die verschiedenen hämolytischen Wirkungen des normalen Serums — daß man eine gewisse Trennung der Komplemente erreichen kann, wenn man die Zeit der Absorption abkürzt. Es erweist sich dann, daß die absorbierenden Zellen nur einen Teil der hämolytischen Wirkungen des normalen Serums aufgehoben haben, daß also z. B. das nach Absorption abgegossene Serum seine Lösungsfähigkeit für Meerschweinchenblut voll behalten hat, während diejenige für Ochsenblut erheblich gesunken ist.

Auch auf anderem Wege — durch Papainverdauung, Alkalieinwirkung usw. auf das normale Serum — glauben Ehrlich & Sachs eine Verschiedenheit der Komplemente erwiesen zu haben. Immer wieder wird man auch diesen Versuchen gegenüber den Einwand erheben müssen, daß es sich lediglich um quantitative Differenzen handelt, hervorgerufen durch die chemische Verschiedenheit der benutzten Reaktionsobjekte (Zellen). Dabei ist allerdings die Voraussetzung, daß der Absorptionsvorgang ein chemischer ist, wie dies Widal[65] auf Grund seiner Absorptionsversuche, im Gegensatze zu Ehrlich & Morgenroth, die sich für eine physikalische Absorption aussprechen, annimmt. Wilde hat in seinen ausgedehnten Untersuchungen keine Stütze für die Ehrlichschen Anschauungen von der Vielheit der Alexine im Serum finden können. Die Beweiskraft der Ehrlichschen Versuche ist jedenfalls noch keine zwingende, so daß diese Frage vorläufig noch als eine unentschiedene betrachtet werden muß, wenn auch zugegeben werden soll, daß für die Verschiedenheit der hämolytischen und bakteriziden Alexine viele experimentelle Tatsachen sprechen.

Interessant ist in dieser Hinsicht namentlich die Feststellung von Muir & Browning[66], wonach die Behandlung eines Normalserums mit steigenden Dosen einer abgetöteten Bakterienart folgende Wirkungen und zwar in folgender Reihenfolge, hervorbringt:

1. Verminderung der bakteriziden Wirkung für die gleiche Art.
2. Verminderung der bakteriziden Wirkung für andere Arten.
3. Verminderung des hämolytischen Komplements.

Die bakterizide Wirkung des Normalserums auf eine Art von Organismen kann stark vermindert werden durch die Behandlung mit anderen abgetöteten Arten, ohne daß die hämolytische Kraft deutlich vermindert ist. Muir & Browning sprechen deshalb auch von einem bakteriophilen Komplement, das eine besondere Affinität zu den Bakterien im allgemeinen hat.

Wie Ferrata[67] zuerst festgestellt hat und von Brand[68] und Hecker[69] bestätigt wurde, zerfällt das hämolytische Komplement bei der Dialyse in zwei an und für sich unwirksame Komponenten, deren eine in den Globulinniederschlag übergeht (nach Brand: Mittelstück), während das andere (Endstück) in Lösung bleibt. Das Mittelstück verliert seine Wirksamkeit in NaCl-Lösung, behält sie in Wasser. Nach Brand sind beide Komponenten thermolabil bei 55°. Die gleiche Spaltung gelang Sachs & Altmann[70] durch schwaches Ansäuern, Liefmann & Cohn[71] durch Einleiten von Kohlensäure. Liefmann & Stutzer[72] ist es auch gelungen, durch Spaltung in Mittel- und Endstück das bakteriolytische Komplement von dem hämolytischen zu scheiden: beim hämolytischen vermögen nur beide Spaltprodukte zusammen zu aktivieren, beim bakteriolytischen besitzt das Endstück allein die volle Wirkung. Es bleibt noch die Frage offen, ob bakteriolytisches Endstück und hämolytisches Komplement identisch sind.

5. Bakterizide Leukocytenstoffe (Leukine).

Der zweifellose Zusammenhang, in dem das Auftreten der Leukocyten mit jedem Infektionsprozesse steht, die Beobachtungen über die Phagocytose einerseits und die bakterizide Wirkung des zellfreien Serums auf der anderen Seite, haben schon frühzeitig den Gedanken nahegelegt, auch die Alexine in einen ursächlichen Zusammenhang mit den Leukocyten zu bringen. Der erste, welcher eine solche Anschauung experimentell zu stützen suchte, war Hankin[73], der im Verein mit Kanthack nachzuweisen suchte, daß die bakterizide Wirkung des Blutes von den Granula der pseudoeosinophilen oder amphophilen Leukocyten ausgehe, die als Muttersubstanz der Alexine zu betrachten seien. Er nennt sie deshalb auch „Alexocyten". Das Blut eines Kaninchens, bei dem künstlich Hyperleukocytose erzeugt wurde, soll kurz nach dem Auftreten derselben nur eine mäßige Absonderung der pseudoeosinophilen Granula und demgemäß auch nur eine mäßige bakterizide Kraft zeigen. Dagegen soll bei älterer Leukocytose die extravaskuläre Absonderung schnell und kräftig vor sich gehen und demgemäß das bakterizide Vermögen des Blutes ein starkes sein. Es gelang Hankin ferner, die Absonderung der pseudoeosinophilen Granula künstlich zu steigern dadurch, daß er dem Blute Blutegelextrakt zufügte und dasselbe eine Zeitlang (2—6½ Stunden) bei Körpertemperatur hielt. Das nach solcher Behandlung zentrifugierte Blut soll nach Hankin eine stärkere bakterizide Wirkung zeigen als das sofort nach der Entnahme aus dem Körper zentrifugierte Blutegelextraktblut. Spritzt man dem Tiere dagegen Blutegelextrakt intravenös ein und bewirkt so schon im Organismus ein Verschwinden der pseudoeosinophilen Granula, so findet, wenn das aus der Carotis entnommene Blut nunmehr einige Stunden bei 39° gehalten wird, keine Zunahme des bakteriziden Vermögens mehr statt. Es war vielleicht

gerade der Umstand, daß Hankin in seinen Schlußfolgerungen etwas weiter ging, als die spärlich publizierten und nicht gerade sehr beweiskräftigen bakteriziden Versuche es erlaubten, daran schuld, daß man diese immerhin sehr interessanten und anregenden Beobachtungen nicht weiter verfolgt hat. Indessen tauchten schon in den nächsten Jahren eine ganze Anzahl von Versuchen auf, welche die von allen Seiten sehnlichst gewünschte Brücke zwischen der cellulären und humoralen Theorie an einer anderen Stelle der Kluft zu schlagen suchten. Besonders waren es Denys und seine Schüler Kaisin & Havet [74], die solche Bestrebungen zeigten, trotzdem in diesen Arbeiten noch eine stärkere Hinneigung zur Phagocyten- als zur Alexintheorie unverkennbar ist. Ihnen gebührt unzweifelhaft das Verdienst nachgewiesen zu haben, daß im intravaskulären und extravaskulären Blute, sowie in Exsudaten die bakterizide Wirkung mit der Leukocytenzahl steigt und fällt. Dieser Nachweis gelang ihnen dadurch, daß sie im lebenden Tier durch Injektion sterilisierter oder lebender Bakterienkulturen zuerst eine Verminderung, dann eine Vermehrung der Leukocytenzahl im Blute erzielten, ferner dadurch, daß sie Hundeblut bzw. stark leukocytenhaltige Exsudate durch Filtration von den Zellen befreiten bzw. den Filtraten wieder Leukocyten zusetzten. Denys & Havet stellen es als wahrscheinlich hin, daß die Leukocyten bakterizide Substanzen aussondern, welche auch in das Serum übergehen können. Besonders aber die Tatsache, daß im Organismus fortwährend Leukocyten zugrunde gehen, deren Substanz sich im Blute auflöst, dient Denys & Havet als Stütze für ihre Anschauung.

So wertvoll diese Versuchsergebnisse von Denys & Havet waren, so muß man doch zugeben, daß sie eigentlich ebensogut zugunsten der rein phagocytären Auffassung der natürlichen Immunität gedeutet werden konnten, als für die humorale Theorie. Die Versuchsanordnungen, welche Denys und seine Schüler anwandten, schlossen eine Tätigkeit der Leukocyten als lebender Zellen nicht immer aus; die Leukocyten waren nicht abgetötet. Erst durch die Versuche von H. Buchner und K. Schuster [75] wurde die Frage nach dem Zusammenhange zwischen den Leukocyten und der bakteriziden Wirkung des Blutes ihrer Entscheidung näher gebracht und erfuhr weiterhin durch die Ergebnisse M. Hahns [76] eine Förderung. Bei allen diesen Untersuchungen wurden Leukocyten benutzt, die aus sogenannten Aleuronat- oder Gluten-Kasein-Exsudaten stammten. Solche Exsudate kann man bei größeren Versuchstieren (Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden) leicht erzeugen, wenn man denselben 1—5 ccm eines mit Stärkekleister bereiteten, sterilisierten Aleuronatbreies in die rechte Pleurahöhle injiziert. Das nach 18—36 Stunden entnommene, sterile, gerinnungsfähige Exsudat enthält große Mengen von Leukocyten und ebenso der in der Pleurahöhle entstandene fibrinöse Wandbelag. Die Leukocyten können durch Zentrifugieren leicht vom Exsudat gesondert werden und, wie Buchner nachwies, durch Gefrieren und Wiederauftauen abgetötet werden. So ergibt sich die Möglichkeit, die Wirkung toter Leukocyten, die also keine aktive Phagocytose mehr ausüben können, sowie ihrer Extrakte zu untersuchen. Man kann leicht feststellen, daß nicht nur das volle Exsudat, auch nachdem die Leukocyten darin abgetötet sind, sondern auch die mit Serum oder physiologischer Kochsalzlösung eingefrorenen und wieder aufgetauten, danach in physiologischer Kochsalzlösung

bei 37° digerierten Leukocyten eine stärkere bakterizide Wirkung auszuüben vermögen, als Blut und Serum des gleichen Tieres. Weitere Arbeiten zeigten, daß nicht nur die Methode des Gefrierens und Wiederauftauens zur Abtötung der Leukocyten und Extraktion der bakteriziden Stoffe aus denselben anwendbar ist, sondern daß man auch eine Reihe von anderen Verfahren für diese Zwecke benützen kann.

Schon van de Velde[77] hatte mit destilliertem Wasser aus den Leukocyten bakterizide Substanzen extrahieren können. Bail[78] erzielte das gleiche Resultat, indem er die Leukocyten mit sogenanntem Leukozidin behandelte. Das Leukozidin (van de Velde) wird von den Staphylokokken gebildet, wenn man hochvirulente Staphylokokken in die Brusthöhle von Kaninchen injiziert: man sieht in dem entstandenen Exsudat eine blasige Degeneration, ein Verschwinden der Granula und Leerwerden der Leukocyten. Wenn man das so erhaltene Exsudat durch Zentrifugieren von den abgestorbenen Leukocyten, durch Aetherbehandlung von den lebenden Staphylokokken befreit, so erhält man eine „leukozidin"haltige Flüssigkeit, die, gemischt mit Aleuronatexsudat, wiederum in diesem die lebenden Leukocyten zur Degeneration bringt und zur Abgabe bakterizider Stoffe veranlaßt. Weitere Methoden, die zur Gewinnung bakterizider Leukocytenstoffe versucht wurden, bestanden darin, daß man die Zellen mit Glaspulver (Löwit[79]) oder Quarzsand (Schattenfroh[80]) oder mit Kieselgur und Quarzsand verrieb und danach unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung (Methode Buchner-Hahn) auspreßte. Die Resultate, die hier erhalten wurden, sind nicht übereinstimmend und bieten der Erklärung gewisse Schwierigkeiten. Löwit konnte aus polynukleären Leukocyten und Lymphzellen, insbesondere aus dem Pancreas aselli der Kaninchen mikrobizide, hitzebeständige Substanzen gewinnen, deren Existenz aber von Schattenfroh bestritten wird. Nach Schattenfroh sind die Resultate Löwits zum großen Teil auf die Wirkung des kieselsauren Alkali zurückzuführen, das sich in den Extraktionsflüssigkeiten aus dem Glaspulver löst, und es gelingt nach Schattenfroh nicht, durch Verreiben mit Quarzsand und alkalisierter physiologischer Kochsalzlösung aus den Leukocyten hitzebeständige, bakterizide Stoffe zu gewinnen. Die Ergebnisse der Buchner-Hahnschen Methode sind nach Weleminsky[81] äußerst schwankende: es gelingt nur, wenn man nach dem Zerreiben alkalische Flüssigkeiten der Masse zufügt, entwickelungshemmend wirkende Preßsäfte zu gewinnen. Selbstverständlich wurde lange vor Weleminskys Publikation die Preßmethode von mir auf die Leukocyten angewandt, aber die Resultate, die gleichfalls höchstens eine Entwickelungshemmung ergaben, wurden nicht publiziert.

Die nähere Untersuchung der aus den Leukocyten gewonnenen bakteriziden Stoffe führte Schattenfroh zu dem Resultat, daß sie nicht in allen Punkten mit den Alexinen des Blutes übereinstimmen. Die hauptsächlichsten Unterschiede, die Schattenfroh konstatiert, sind folgende:

1. Die bakteriziden Stoffe der Leukocyten wirken nicht auf die roten Blutkörperchen fremder Tierspecies ein, sie sind also jedenfalls nicht mit den hämolytischen Stoffen des Blutserums identisch.

2. Sie sind in ihrer Wirkung vom Salzgehalte ihres Mediums unabhängig und bleiben auch bei fast völligem Salzmangel der umgebenden Flüssigkeit wirksam.
3. Sie sind in ihrer Wirkung einzelnen Bakterienarten gegenüber thermostabiler, d. h. ihre Wirkung wird nicht, wie die der Blutalexine, durch Erhitzen auf 60° vernichtet, sondern erst durch Temperaturen von 80—85°. Deswegen benutzt Schattenfroh auch als eine fernere Extraktionsmethode das halbstündige Erwärmen der isolierten Zellen in physiologischer Kochsalzlösung auf 60°.

Daß die Leukocytenextrakte durch Erhitzen auf 55—60° nicht immer völlig ihre Wirkung einbüßen, insofern, als sich in den so behandelten Proben immer noch ein langsameres Wachstum wie in dem inaktivierten Serum, mitunter deutlich eine Entwickelungshemmung zeigt, beweist übrigens schon eine genaue Betrachtung der von mir 1895 publizierten Versuche[82]. Es fragt sich nur, ob man auf diese Unterschiede ein so großes Gewicht legen soll, daß man direkt die bakteriziden Stoffe der Leukocyten für nicht identisch erklärt mit den Blutalexinen. Schattenfroh selbst konnte sich 1899 noch nicht dazu entschließen, während Gruber[83] 1901 die Nichtidentität ausspricht.

Hätten wir in den Extrakten reine Lösungen der bakteriziden Substanzen vor uns, so würden die Schattenfrohschen Ergebnisse allerdings mit Entschiedenheit für die Nichtidentität der Blut- und Leukocyten-Alexine sprechen. Die Mazerationen, Extraktionen, Zerreibungen usw. liefern aber immer selbstverständlich, je nach Art des Verfahren, chemisch ganz verschieden zusammengesetzte Lösungen, die in bezug auf eine so komplizierte Frage höchstens Wahrscheinlichkeitsschlüsse gestatten. Ein wiederholtes Auftauen und Gefrierenlassen, ein mehrstündiges Mazerieren zerriebener Zellen bei 37° wird naturgemäß mehr von den Inhaltssubstanzen der Zellen in das sie umgebende Medium überführen, als dies z. B. bei einmaligem Gefrieren und Wiederauftauen, bei einstündiger Digestion unzerriebener Leukocyten der Fall ist. Damit ist einerseits die Möglichkeit gegeben, daß 1. schützende Stoffe (entsprechend den Antihämolysinen [Müller]) aus den Zellen in die Lösung übertreten, 2. nukleinhaltige Zellteile sich in der Flüssigkeit lösen, deren zum mindesten entwickelungshemmende Eigenschaften nicht zu bestreiten sind, 3. die autolytischen Enzyme aus den abgetöteten Zellen austreten. Ohne hier auf die Frage, welcher Nukleinverbindung diese Wirkung zukommt, näher eingehen zu wollen, sei hier auf die so oft beobachtete Tatsache verwiesen, daß nukleinreiche Flüssigkeiten, z. B. Hefepreßsaft, nur schwer der Fäulnis zugänglich sind. Diese von nukleinhaltigen Verbindungen ausgehenden Wirkungen sind in viel höherem Grade thermostabil. Der Austritt autolytischer Enzyme aus eingreifend behandelten Leukocyten ist durch Korschun & Morgenroth[84] wahrscheinlich gemacht. Sie fanden ferner, daß, im Gegensatz zu den Angaben von Tarassewitsch[85], die Organextrakte, namentlich aus Pankreas, Magen-, Darmwand eine koktostabile hämolytische Wirkung zeigen und daß die so gewonnenen Hämolysine alkohollöslich sind. Was hier für die hämolytische Wirkung solcher Zellmazerationen bewiesen wurde, dürfte auch für die bakterizide zutreffen: die Präparationsmethode ist das Entscheidende. Das geht

auch aus den Versuchen von LEVADITI[86] hervor, der zwei verschiedene Extrakte aus den polynukleären Leukocyten, sowie den lymphatischen Bauchorganen herstellte. Das „Extrait tardif" wurde durch 3—5-stündiges Mazerieren der Zellen bei 38°, nachheriges Aufbewahren bei 8° bis zum nächsten Tage hergestellt und entsprach in seiner koktostabilen Wirkung vollständig den Angaben von KORSCHUN & MORGENROTH. Das „Extrait rapide" war dagegen nur 1—2 Stunden bei Zimmertemperatur mit den Zellen in Berührung. Dieses Extrakt zeigte, wenn es aus den Makrophagen der Lymphganglien gewonnen war, thermolabile hämolytische Wirkungen, wenn es dagegen aus den polynukleären Leukocyten der Peritonealhöhle hergestellt wurde, bakteriolytische Wirkungen.

Diese letzteren Angaben konnten allerdings von SCHNEIDER[87], der sich eingehend mit den Zusammenhängen zwischen bakterizider und hämolytischer Wirkung der tierischen Gewebsflüssigkeiten und den Leukocyten beschäftigt hat, nicht bestätigt werden. SCHNEIDERS Ergebnisse, die noch jüngst von ZINSSER[90] bestätigt wurden und in wesentlichen Punkten auch mit den Ergebnissen von WEIL[88] und PETTERSON[89] übereinstimmen, scheinen in der Tat zu beweisen, daß die bakteriziden Leukocytenstoffe — von ihm L e u k i n e genannt — mit den Serumalexinen nicht identisch sind. Streng genommen gelten zwar seine Ergebnisse auch nur für die von ihm gewählten Extraktionsmethoden, aber diese waren wenigstens schonende und daher für die hier fraglichen Zusammenhänge auch beweisender. Insbesondere konnte er durch Digestion von Leukocyten in physiologischer Kochsalzlösung, vor allem aber mit Zusatz von inaktivem Normal- oder Immunserum (5 Proz.) kräftig wirkende bakterizide Extrakte gewinnen, und eine Beobachtung der Phagocytose ergab, daß die mehr oder minder kräftige Wirkung nicht parallel dem Absterben der Zellen ging, so daß SCHNEIDER eine sekretorische Tätigkeit der Leukocyten annimmt. Die Auslaugung der Leukine mit konzentriertem, fremdartigem, inaktivem Serum ist ihm im Gegensatz zu LASCHTSCHENKO, TROMMSDORFF, LAZAR, die auf diese Weise aus Leukocyten thermolabile Stoffe gewonnen zu haben angeben, nicht gelungen. Als optimale Temperatur für die Serumkochsalzextraktion erwies sich die von 38—42°. Durch Kohlensäure konnte die sekretorische Tätigkeit der Leukocyten unterdrückt werden. Die Wirksamkeit der Leukine erstreckte sich auch auf virulente Keimarten, die vom Serum des Kaninchens nicht abgetötet werden. Eine hämolytische Wirkung — auch auf präparierte Erythrocyten — ließ sich in den stärksten bakteriziden Extrakten nicht nachweisen. Die kräftig wirkenden Extrakte konnten erst durch Erhitzen auf 80—85° inaktiviert werden, was auch KORSCHUN[91] bestätigt, während schwächere oder noch Serum enthaltende oder nach den alten Methoden hergestellte (BUCHNER-HAHN) vielfach schon bei 55—60° unwirksam wurden, was SCHNEIDER auf das beigemengte Serum zurückführt, das inaktiviert die Wirkung der Leukine aufhebt. Die Leukine konnten ferner im Gegensatz zum Serum 8—9 Monate aufbewahrt werden, ohne ihre Wirksamkeit zu verlieren. Man wird es unter diesen Umständen berechtigt finden, wenn SCHNEIDER die von ihm mit Serum-Kochsalzmischung extrahierten Leukine scharf von den Alexinen abtrennt. Die Frage ist nur die, ob die Leukocyten ü b e r h a u p t k e i n e Alexine abgeben, sondern nur Leukine. Hier

ist auf die Untersuchungen PETTERSSONS[92] zu verweisen, welcher daran festhält, daß die Leukocyten zweierlei keimtötende Substanzen enthalten: 1) alkohollösliche, kochbeständige, deren Wirkung in wäßrigen Extrakten durch gewisse alkoholunlösliche Stoffe aufgehoben wird, 2) in Alkohol und Alkoholäther unlösliche, komplexe, nicht kochbeständige, die auch in wäßrigen Extrakten wirken. Für letztere schlägt er den Namen „Endolysine" vor, weil er sie mit den Endoenzymen identifiziert. Als Endoenzyme der Leukocyten betrachtet auch JOSHINAGA[93] noch die Alexine, die nach ihm erst durch Phagolyse in das Blut übertreten. Jedenfalls bleiben nach all diesen Versuchen die von BUCHNER & HAHN angeführten Ergebnisse in ihrer Richtigkeit bestehen, ebenso, wie die von TROMMSDORFF & LATSCHENKO noch weiterer Beachtung bedürfen, und es ist nur als sicher erwiesen zu betrachten, daß die Leukocyten auch von den Blutalexinen verschiedene bakterizide Stoffe in großer Menge abgeben können, die man mit SCHNEIDER als Leukine bezeichnen wird, während die Frage, welche Mengen von Alexinen neben den Leukinen noch von den Leukocyten geliefert werden, als eine offene betrachtet werden muß. Als beweisend dafür, daß die Leukocyten keine Alexine abgeben, kann aber jedenfalls das Fehlen des hämolytischen Komplementes nicht angesehen werden.

Die Annahme, daß die bakteriziden und hämolytischen Wirkungen gleichzeitig vorhanden sein müssen, war berechtigt zu einer Zeit, wo man das komplizierte Gebiet der Hämolyse und Bakterizidie noch nicht genügend geklärt hatte. Eine große Zahl von Autoren neigt jetzt, wie oben erwähnt, im Gegensatz zu BUCHNER der Annahme zu, daß bei den verschiedenen Wirkungen des Serums auf verschiedene Zellarten auch differente Zwischenkörper und Komplemente in Aktion treten. So haben OTTOLENGHI & MORI[94] darauf hingewiesen, daß Kaninchenserum durch Behandlung mit Aether sein hämolytisches Komplement verliert, nicht aber das bakterizide. Es sei hier noch auf eine eigene Beobachtung des Verfassers verwiesen, die vielleicht auch eine Erklärung für die mangelnde hämolytische Wirkung der Exsudate gibt.

Schon MELTZER[95] hatte nachgewiesen, daß frisches Rinderserum, welches 3 Stunden in der Bauchhöhle des Kaninchens gehalten wird, Kaninchenerythrocyten nicht mehr löst. In toten Kaninchen ist der Verlust geringer. Das so inaktiv gewordene Rinderserum kann nicht reaktiviert werden, während ebenso behandeltes und in der Bauchhöhle inaktiv gewordenes Immunserum (von mit Meerschweinchenblut behandelten Kaninchen) durch normales Kaninchenserum reaktiviert werden kann. Es ist somit im EHRLICHschen Sinne ein Verlust an Komplement eingetreten. Eigene Versuche zeigten, daß frisches Kaninchenserum, wenn es auf 2 Stunden in die Brusthöhle eines anderen oder des gleichen Kaninchens gebracht wird, nachher einen individuell verschieden großen Verlust an hämolytischer Wirkung auf Meerschweinchen-Erythrocyten zeigt. Dabei ließ sich bisher kein Verlust an bakterizider Wirkung feststellen. Das Phänomen ist nicht immer gleich stark ausgesprochen, fehlt in manchen Fällen ganz. Es kann immerhin, wie vielfache Versuche zeigten, zur Deutung der auffallenden Tatsache, daß die Exsudate keine hämolytische Wirkung besitzen, herangezogen werden. Jedenfalls handelt es sich hier um eine Resorption der hämolytischen Substanz durch die Körperzellen,

d. h. die Zellen der Pleurawand des Kaninchens, deren Möglichkeit durch die Versuche v. DUNGERNS[96] und WILDES bewiesen ist. Es sei dabei gleich bemerkt, daß die bakteriziden Versuche nicht ausgedehnt genug waren, um diese Erscheinung im Sinne einer Vielheit der Komplemente, wie sie EHRLICH und seine Schüler annehmen, zu verwerten.

6. Normal-Opsonine, -Tropine, -Agglutinine.

Wie schon oben erwähnt, haben die Forschungen der letzten Dezennien immer klarer erkennen lassen, daß auch die Phagocytose von gelösten Bestandteilen des Blutes und Blutserums abhängig und damit ein Uebergang zwischen cellulärer und humoraler Theorie der natürlichen Immunität geschaffen ist. Nachdem METSCHNIKOFF selbst schon die Existenz von Stimulinen, welche die Leukocyten zur Freßtätigkeit anregen, für die Immunsera zugegeben hatte, wies DENYS gemeinsam mit LECLEF, HAVET etc. in zahlreichen Arbeiten nach, daß die in den Immunseren wirksame Substanz nicht die Leukocyten, sondern die Bakterien beeinflusse und auch von ihnen absorbiert werde, daß ferner aber in der Regel überhaupt nur in aktivem Normalserum Phagocytose eintritt. Diese Beobachtungen blieben lange unbeachtet, bis 1903 WRIGHT nachwies, daß ein labiler Körper im aktiven Normalserum — Opsonin — die Bakterien so verändert, daß sie der Phagocytose zugänglich werden, während NEUFELD & RIMPAU 1904 feststellten, daß gewisse vollvirulente Bakterien nur phagocytiert werden, wenn sie durch einen spezifischen thermostabilen Ambozeptor — Tropin — präpariert sind.

Da die Opsonine und Bakteriotropine in einem besonderen Abschnitt behandelt werden, so soll an dieser Stelle nur so weit darauf eingegangen werden, als zum Verständnis der Vorgänge bei der natürlichen Immunität notwendig erscheint.

Die Untersuchungen WRIGHTS fanden eine ausführliche experimentelle Bestätigung durch die Arbeiten von GRUBER & FUTAKI[177]. Auf ihre klinische Bedeutung einzugehen, liegt hier kein Grund vor. Die theoretischen Forschungen der letzten Jahre haben klarer und klarer hervortreten lassen, daß die Normalopsonine im allgemeinen komplexer Natur sind, d. h. aus Ambozeptor und Komplement zusammengesetzt. Dafür haben u. a. die Arbeiten von COWIE & CHAPIN[97], von DEAN[98], von HATA[99], dem auch die Zerlegung des Komplements durch Dialyse in Mittel- und Endstück gelang, sowie von SLEESWIJK[100] den Beweis geliefert. Dabei scheint das Komplement nicht spezifischer Natur zu sein, während der Ambozeptor von vielen Beobachtern als spezifisch betrachtet wird: ein inaktiviviertes und dann mit Staphylokokken oder Pneumokokken digeriertes Normalserum kann z. B. nur für die Kokkenart, mit der es nicht behandelt worden ist, durch Zusatz von aktivem Normalserum (Komplement) reaktiviert werden (HECTOEN[101]). Für die Vielheit der Normalopsonine überhaupt tritt neuerdings CHYOSA[102] auf Grund von Bindungsversuchen ein. Bei der Opsonierung findet ein erheblicher Komplementverbrauch statt und durch Komplementbindung kann die opsonische Wirkung eines Serums herabgesetzt werden (KENTZLER[103], HARTOCH[103a], REITER[103b]). Gegen die komplexe Natur der Opsonine wenden sich vor allem FORNET & PORTER, deren Versuchs-

resultate aber nach Gruber sowie Neufeld[101] nicht als vollkommen eindeutig zu betrachten sind. Die Mehrzahl der Autoren hält an der komplexen Konstitution der Opsonine fest und eine große Zahl betrachtet die Normalopsonine als identisch mit den Normal-Bakteriolysinen oder Alexinen (Hata, Sleeswijk, Dean etc.). Insbesondere verweist Gruber[105] auf die Beobachtungen von Schneider, Levaditi & Imman, wonach im ersten Kammerwasser sowohl Opsonin wie Alexin fehlt, während im zweiten beide auftreten, auf die vielfachen Einflüsse (Aufbewahrung, Erhitzung, Eintrocknen in niederer Temperatur etc.), welche gleichmäßig Opsonin und Alexin schädigen oder verstärken. Die Bedeutung der Opsonine wird natürlich durchaus nicht durch die Identifizierung mit den Alexinen geschmälert, wie Neufeld richtig hervorhebt, aber schon um der Sparsamkeit mit Hypothesen willen, die sich immer als vorteilhaft erwiesen hat, sollte man, wie Gruber bemerkt, an der Identität festhalten, solange nicht gewichtige neue Tatsachen dagegen sprechen. Ob man so weit gehen soll, wie Baumgarten[106], die Opsoninwirkung schlechthin als eine Nebenwirkung der bakteriolytischen Substanzen zu erklären, bleibt fraglich. Aber man muß zugeben, daß die quantitativen Verhältnisse überhaupt bei all den Versuchsdeutungen zu wenig Berücksichtigung gefunden haben: so wird man niemals für diese Frage, ob Alexine und Opsonine identisch sind, die Tatsache verwerten können, daß ein Serum gewisse Bakterienarten lytisch beeinflußt aber gar keinen opsonischen Einfluß äußert, bei anderen wieder umgekehrt wirkt: wir haben die Dosierung des einen Reagens', des Serums, einigermaßen in der Hand, weil es in gelöstem Zustande sich darbietet, dagegen ist das andere Reagenz, die Bakterienzelle, in ihrer Zusammensetzung, also qualitativ gar nicht und nach der Versuchsanordnung (Suspensionen) auch quantitativ nicht genau genug zu bestimmen, um in Kombination mit dem andern bei so empfindlichen Reaktionen alle Möglichkeiten erschöpfen zu können.

Zweifelhaft muß es noch erscheinen, ob es auch Normaltropine gibt: da die Tropine einfach gebaute, thermostabile Stoffe sind, die ohne Mitwirkung von Komplementen die Bakterien für die Phagocytose präparieren, so ist die Voraussetzung für die Existenz der „Normaltropine", daß auch inaktives Normalserum imstande ist, die Bakterien phagocytabel zu machen. Solche Fälle sind allerdings von Hectoen[107], Hamilton[108], Eggers[109], Rosenthal[110], Fornet[111] beschrieben worden, und Rosenthal hebt hervor, daß sie durch den hemmenden Einfluß des konzentrierten Serums verdeckt werden können.

Eine besondere Stellung wäre nach Ehrlich[112] den Agglutininen, die sich im normalen Serum finden, zuzuweisen (Näheres im Kapitel über künstliche Immunität). Ehrlich betrachtet sie als freigewordene Rezeptoren zweiter Ordnung, die eine haptophore Gruppe und eine den „Gerinnungsvorgang" auslösende „zymophore" besitzen. Seit Grubers[113] Entdeckung der Agglutinine in den spezifischen Immunseris haben Bordet & Malkow[114], sowie G. Müller[115] u. a. nachgewiesen, daß auch das normale Blutserum verschiedener Tierspecies auf die Blutkörperchen anderer Species und Bakterien agglutinierend wirken kann, und durch Absorptionsversuche des weiteren, daß eine Vielheit von Agglutininen vorhanden sein müsse. Da die Agglutinine sich nach Halbans Untersuchungen[116] schon im

Serum des normalen bakterienfreien Neugeborenen finden, so ist kaum anzunehmen, daß sie als Produkte einer spezifischen Immunisierung durch die fortwährende Aufnahme von verschiedenen Bakterien (namentlich von Darmbakterien) in den Organismus entstünden. Müller glaubt, auf der Ehrlichschen Theorie fußend, daß die Agglutinine, wie andere normal vorkommende Antikörper, sich infolge des Stoffwechsels bilden und nur durch eine zufällige Verwandtschaft des Rezeptors zu einer gewissen Bakterienart unserer Kenntnis zugänglich werden. Dieser Auffassung gegenüber ist zu betonen, daß trotzdem die normalen Agglutinine denn doch eine Bedeutung für die natürliche Resistenz besitzen könnten. Sie könnten unter Umständen durch die Verklebung der Bakterien zu einer Lokalisierung des Infektionsprozesses beitragen, so daß statt einer Allgemeininfektion lokalisierte Herde entstehen.

7. Wirkungsart und Natur der Alexine und Leukine.

Die Feststellungen, die Buchner über die Eigenschaften der Alexine gemacht hat, ließen seine Annahme, daß die Alexine den Eiweißkörpern, und zwar den labilen angehören, als gerechtfertigt erscheinen. Die Empfindlichkeit gegen Temperatureinflüsse, die Fällbarkeit durch Salze, die Resistenzerhöhung durch Salzzusatz, die Abhängigkeit der Wirkung vom Salzgehalt des Mediums, alles das sind Erscheinungen, die auf die enge Verknüpfung der Alexine mit dem lebenden Eiweiß, d. h. dem Protoplasma der Zelle hinweisen. Das Salzbedürfnis ist, wie Buchner hervorhebt, in Parallele zu stellen mit dem Salzbedürfnis des Gesamtorganismus, der im Hungerzustand (Bidder & Schmidt, Bischoff, C. Voit) seinen Salzgehalt mit großer Zähigkeit festhält, und der bei salzarmer Nahrung eine erhebliche Schädigung seiner Funktionen erfährt, sobald der Verlust an Salzen über eine gewisse Grenze hinausgeht, die von dem normalen Gehalt nicht weit abliegt (Forster, C. Voit). Die konservierende Wirkung der großen Zusätze wasserentziehender Salze besteht auch für andere labile Zellsubstanzen. So können das Invertin, Diphtherietoxin, Tetanustoxin gegen den Einfluß der Erhitzung durch die gleichen Salzzusätze resistenter gemacht werden. Mit diesen Körpern haben die Alexine ferner gemeinsam die Resistenz bei Erhitzung in trockenem Zustande. Es lag nahe, einen Schritt weiter zu gehen und die Alexine einfach unter die Enzyme einzureihen, wie das Buchner 1899 getan hat.

Buchner ging dabei noch von der Voraussetzung aus, daß die von Leukocyten gelieferten bakteriziden Stoffe mit den Alexinen des Serums völlig identisch seien — eine Annahme, die sich angesichts der neuesten Feststellungen (s. oben) nicht völlig mehr aufrecht erhalten läßt. Für die Leukocyten liegen eine große Zahl von Beobachtungen vor, die dafür sprechen, daß sie Enzyme abzugeben imstande sind (Fibrinferment — A. Schmidt, Saponase, Kasease, Trypsin im Eiter — Achalme, Amylase — Rossbach, proteolytisches Ferment — Leber, Stolnikow, Filehne, Escherich). Es war naheliegend, gerade das proteolytische Ferment der Leukocyten mit den Alexinen zu identifizieren: aber Jochmann[117] hat nachgewiesen, daß lebende Bakterien dem proteolytischen Leukocytenferment

einen erheblichen Widerstand entgegensetzen, während abgetötete glatt verdaut werden.

Wenn somit auch die Voraussetzung Buchners nicht als völlig zutreffend bezeichnet werden kann, so sprechen doch die Eigenschaften und die Wirkungsart der Alexine in hohem Grade dafür, daß es sich hier um eine enzymartige Wirkung handelt, wie sie auch von Pettersson anerkannt wird. Anzuführen sind hier namentlich auch die Beobachtungen von Kiss[118], wonach bei hämolytischen Versuchen nicht die absolute Menge, sondern die Konzentration des Komplements ausschlaggebend ist, das also wie ein Katalysator wirken würde. Der Verbrauch des Komplements bei der Hämolyse, der scheinbar gegen die Fermentnatur spricht, wird von Kiss auf sekundäre Bindungsvorgänge zurückgeführt, während Rusznyak[119] mit Recht darauf hinweist, daß die quantitative Erhaltung des Katalysators am Ende der Enzymreaktion überhaupt nur bei organischen Katalysatoren gefordert werden kann. Rusznyak stellt eine Kurve der Komplementwirkung in hämolytischen Versuchen auf, die in der Tat völlig der von Bayliss für den Verlauf der Trypsinwirkung festgestellten entspricht. Auch Liefmann & Cohn (l. c.) sprechen dem hämolytischen Komplement Fermentwirkung zu, das Scheller[120] gleichfalls als einen Katalysator betrachtet, weil sich die Wirkung im Meerschweinchenserum als nur von der Konzentration abhängig erwies. Wenn nun auch die völlige Identität der hämolytischen Komplemente mit den bakteriziden durchaus nicht erwiesen ist, so sind die hier wichtigen Eigenschaften und die Wirkungsart der beiden Stoffe doch so gleichmäßig, daß es sehr wohl berechtigt erscheint, auch den bakteriziden Komplementen, die derartig exakten Bestimmungen weniger zugänglich sind, die Enzymnatur zuzuerkennen.

In geradem Gegensatze zu den hier entwickelten Anschauungen stehen die Ansichten v. Liebermanns[121], welcher auf Grund seiner Versuche dem Komplement die Fermentnatur abspricht und für das Zustandekommen der Hämolyse auf den Gehalt des Serums an Seifen hinweist, deren hämolytische Wirkung nach ihm in eiweißhaltigen Lösungen durch Erhitzen auf 55° inaktiviert werden kann und die auch unter hier nicht näher zu erörternden Umständen komplettierende Eigenschaften aufweisen. Noguchi[122] konnte ferner feststellen, daß eiweißfreie Lösungen verschiedener Oelseifen in einer Konzentration von $n/_{100}$ bis $n/_{500}$ in hohem Maße bakterizid wirken. Mischung mit Serum setzt diese Wirkung stark herab. Mischungen von Oelsäureseifen und inaktivierten Immunseris brachten oft eine vollständigere Zerstörung der Bakterien hervor als Seifen allein. Demgegenüber haben aber die Arbeiten von Hecker[123], F. Sachs[124], F. Sachs & Friedemann[125], so viele wesentliche Unterschiede in der Wirkung der Seifen und hämolytischen Komplemente kennen gelehrt, daß man vorläufig auch die bakterizide Wirkung des Serums kaum auf seinen Gehalt an Seifen zurückführen darf. Die Versuche von Landsteiner & Ehrlich[126], die mit ätherischen und alkoholischen Extrakten von tierischen Organen bakterizide Wirkungen erzielten und diese Lipoide mit Serum erwärmt inaktivieren konnten, bedürfen noch einer eingehenderen Klärung, selbst wenn der Einwand von Emmerich & Loew[127], wonach Peroxyde, die beim Stehen und Verdampfen des Aethers sich bilden, die bakterizide Wirkung der Extrakte verschulden, hier nicht zutreffen sollte. Jedenfalls muß

die Vermutung, die LANDSTEINER & EHRLICH an ihre Versuche knüpfen, nämlich, daß die Komplemente selbst lipoidartige Substanzen enthalten und daß bei der Bakteriolyse durch Komplemente fettartige Bestandteile des Bakterienleibes angegriffen werden, vorläufig noch als sehr weitgehend bezeichnet werden. Die Lipoidhülle ist nicht für alle Bakterien nachgewiesen, die der Serumwirkung unterliegen, der chemische Nachweis, daß ein Serum, wenn es eine bestimmte lipoidhaltige Bakterienart abtötet, dessen Lipoide verändert, ist nicht erbracht, und eine Beobachtung, die GRINIEW[128] bezüglich der lipolytischen Einwirkung frischen Normalserums gemacht hat, nämlich daß diese erst bei 65—70° zerstört wird, spricht sicherlich nicht für einen Zusammenhang mit den Alexinen.

Im Anschluß an die Lipoidtheorie sucht TRAUBE[129] auf rein physikalisch-chemischem Wege die Wirkung wenigstens des hämolytischen Komplements zu erklären. Körper mit geringem Haftdruck im Wasser (z. B. Saponine, Gallen- und Fettsäuren) haben nach T. einen großen Haftdruck in Lipoiden, werden infolgedessen, wenn man Blutkörperchen in einer Lösung derartiger Stoffe suspendiert, von der Lipoidhülle der Blutkörperchen aufgenommen. Durch Erhitzen des Serums auf 56° werden aber Stoffe von geringem Haftdruck gebildet, welche die Hülle des Blutkörperchens verstärken, wenn man die wäßrige Phase (Serum) mit einer festen Phase (Blutkörperchen) in Verbindung bringt. Setzt man frisches Serum (Komplement) dazu, so werden die gebildeten Stoffe mit geringem Haftdruck zerstört, es findet also eine Schwächung der Hülle statt. Durch die verdeckte Hülle wird die Verankerung eines Ambozeptors nicht gehindert, wirken kann der Ambozeptor aber erst, wenn durch Zufügen von Komplement eine Schwächung der Blutkörperchenhülle stattgefunden hat.

An dieser Erklärungsweise ist neu die exakte physikalisch-chemische Begründung. An weniger gut begründeten physikalischen Erklärungsversuchen für die bakterizide Wirkung des Serums hat es auch früher nicht gefehlt.

So hat METSCHNIKOFF[130] schon 1889 versucht, die schädliche Wirkung der höheren Konzentration des Serums gegenüber dem Nährmedium, aus dem die Bakterien in das Serum übertragen werden, zur Erklärung für den Untergang der Keime heranzuziehen. Die Bakterien sollten überhaupt bei Uebergang von einem Nährmedium in ein anderes leichter zugrunde gehen. BUCHNER[131] konnte nachweisen, daß diese Erklärungen nicht zulässig sind. Hohe Konzentrationen von Zucker- und Peptonlösungen schädigen das Wachstum der Bakterien nicht, und selbst eine schroffe Aenderung im Nährsubstrat (Milzbrandbacillen aus Blut übertragen in 10-proz. Rohrzucker- und Peptonlösung) vermag das Wachstum der Bakterien nicht aufzuhalten. Die Hypothese von der schädlichen Einwirkung des Nährmedienwechsels tauchte aber noch in verschiedener Form wieder auf. Eine ähnliche Behauptung von CHRISTMAS[132], der namentlich der im Serum enthaltenen Kohlensäure, ähnlich wie BEHRING, eine entscheidende Wichtigkeit zusprechen wollte, konnte KIONKA[133] durch seine Versuche widerlegen. In späterer und neuerer Zeit waren es insbesondere BAUMGARTEN[134] und seine Schüler JETTER[135], WALZ[136] und FINKH[137], sowie A. FISCHER[138], die das bakterizide Vermögen des Serums durch den plasmolysierenden Ein-

fluß der Mineralsalze im Serum bei gleichzeitigem Hungerzustand der Bakterien erklären wollten. Sobald die Bakterien in das Serum verbracht werden, machen sich nach FISCHER osmotische Störungen bemerkbar, die zur Plasmolyse und Plasmoptyse (Platzen der Zellwand, Ausfließen oder Hervorschleudern des Protoplasmas) führen. Auch die Gelatineplattenmethode, die zum Nachweis der Alexinwirkung benutzt wird, soll noch dazu dienen, eine größere Zahl von Bakterien zu vernichten. Die Tatsache, daß auf 55° erhitztes Serum nicht mehr bakterizid wirkt, wird von BAUMGARTEN und WALZ so erklärt, daß beim Erhitzen den Bakterien zusagende Nährstoffe gebildet werden und die Plasmolyse sich bei günstigen Ernährungsbedingungen sehr viel rascher ausgleicht, als bei Nahrungsmangel. Die Behauptung der BAUMGARTENschen Schule kann man als durch die experimentellen Untersuchungen der letzten Jahre widerlegt betrachten. Daß die Plasmolyse keine Rolle spielt, konnte u. a. TROMMSDORFF[139] zeigen, der nachwies, daß in inaktiviertem Kaninchenserum längere Zeit vorgezüchtete Cholera- und Typhusbacillen beim Uebertragen in aktives Kaninchenserum gerade so abgetötet werden, als ob sie etwa vorher in Bouillon oder auf Agar vorgezüchtet worden wären. Eine Plasmolyse der Bakterien, wie FISCHER sie angenommen hatte, existiert nach LEUCHS[140] überhaupt nicht: die von F. beschriebenen Plasmoptysekugeln haben ihre Entstehung den Deckgläsern zu danken. Den Einfluß des Nahrungsmangels aber konnte A. HEGELER[141] dadurch ausschließen, daß sie zunächst in inaktivem Serum vorkultivierte und zu diesen Proben nach kurzer Zeit dann aktives Serum zufügte. Auch in diesen Versuchen, wo durch Zusatz des aktiven Serum höchstens eine 2—4-fache Verdünnung der im inaktiven Serum enthaltenen Nahrungsstoffe eintreten konnte, die erfahrungsgemäß nicht schädlich wirkt, wurden die Bakterien abgetötet. KLIMOFF[142] fand gleichfalls in seinen Versuchen, daß Typhusbakterien, die auf Serum vorgezüchtet waren, vom aktiven Kaninchenserum noch abgetötet werden, wenn demselben auch ein $^1/_2$ Proz. Pepton zugefügt wurde. Die gründlichste Widerlegung haben die Arbeiten FISCHERS & BAUMGARTENS aber wohl durch LINGELSHEIM[143] erfahren. LINGELSHEIM wies nach, daß die keimtötende Wirkung von 0,92-proz. Kochsalzlösungen, wie sie FISCHER verwandt hatte, nur in Erscheinung tritt, wenn die Einsaat eine geringe ist; dagegen nicht bei starken Einsaaten, wo sie gegenüber dem bakteriziden Vermögen des Serums eine minimale ist. Durch Erhöhung des Salzgehaltes wird das Serum auch nicht wirksamer, im Gegenteil, es verliert an Wirksamkeit. Dabei entfalten die Salzzusätze im Serum den vollen osmotischen Druck, wie vergleichende Gefrierpunktsbestimmungen ergaben: die Erniedrigung fällt bei Serum + 1 Proz. NaCl nicht geringer aus, wie bei 1,92-proz. NaCl-Lösung (das Serum = 0,92-proz. NaCl-Lösung). Alle diese Beobachtungen widerlegen die Behauptungen, welche einem Wechsel des Nährmediums, osmotischen Differenzen eine entscheidende Rolle für die bakterizide Wirkung des Blutserums zuweisen wollen. Namentlich ist die von BAUMGARTEN behauptete Peptonbildung im auf 55° erhitzten Serum nicht als bewiesen anzusehen und sie würde auch, wie BUCHNER[144] hervorhebt, keinesfalls erklären, warum auch die globulizide Wirkung des Blutserums beim Erhitzen auf 55° erlischt, sowie daß das Serum auch bei der Aufbewahrung im Eisschrank und bei der Vermischung mit dem

Serum einer fremden Tierspecies sein bakterizides Vermögen verliert. Später hat sich BAUMGARTEN[145] durch den negativen Ausfall von Versuchen, welche Differenzen in der Gefrierpunkterniedrigung, elektrischen Leitfähigkeit, dem Reibungswiderstande von erhitztem und nicht erhitztem Serum nachweisen sollten, überzeugen lassen, daß grobe chemische Veränderungen in dem Serum beim Erhitzen auf 55° nicht vor sich gehen. Er nimmt nunmehr an — wenigstens für die Hämolysine —, daß das Serum eine Veränderung der Zellmembran herbeiführe, deren Permeabilität ändere, eine Anschauung, die auch GRUBER[146] zu teilen scheint und für die bakterizide Wirkung näher begründet.

Die Versuche von EMMERICH, TSUBOI, STEINMETZ & LÖW[147], welche einen chemischen Unterschied zwischen aktivem und inaktivem Eiweiß bzw. Serum dadurch konstatiert haben wollten, daß es ihnen gelang, inaktives Serum durch Alkalizusatz wieder bakterizid zu machen, können als widerlegt gelten: nach BUCHNER[148] verliert ein solches, durch Alkalizusatz reaktiviertes Serum seine Wirksamsamkeit auch beim Erhitzen auf 55° nicht mehr.

Den gleichen Einwand kann man erheben gegen die Versuche von VAUGHAN & MC. CLINTOCK[149], die aus frischem Blutserum durch Pepsinverdauung ein keimtötend wirkendes Nuklein isoliert haben wollen, welches sie für identisch mit der bakteriziden Substanz halten. Wenn auch die bakterizide Wirkung der Nukleïnsäure durch die Untersuchungen von H. & A. KOSSEL[150] als festgestellt erachtet werden kann und die der Nukleïne in stärkerer Konzentration wahrscheinlich ist, so ist doch nicht bewiesen, daß diese Wirkung bei halbstündigem Erhitzen auf 55° durch längere Aufbewahrung, Lichteinfluß verloren geht, wie das für die Alexine feststeht. Mir selbst ist es übrigens nicht gelungen, auch bei Verarbeitung sehr großer Serumquantitäten mehr als Spuren von organisch gebundenem Phosphor, der auf Nukleingehalt hinweisen würde, festzustellen.

So wird man, namentlich wegen der oben aufgezählten Eigenschaften der Alexine, an einer enzymatischen Wirkung derselben vorläufig festhalten dürfen, wobei übrigens nach den von EULER[151] entwickelten Anschauungen die Vorgänge durchaus den Gesetzen des chemischen Gleichgewichts folgen, und eine Beeinflussung der Zellmembran als wahrscheinlich annehmen können, aber die Frage, ob diese Wirkung tatsächlich in allen Fällen darauf beschränkt bleibt oder gar nur die Lipoidstoffe der Membran berührt, als völlig unentschieden betrachten müssen.

Näherliegend erscheint die Annahme einer solchen ausschließlichen Aenderung in der Membran für die Opsoninwirkung. GRUBER[152], der vorläufig an der Identität der Normalopsonine mit den Alexinen festhält, spricht auch hier von chemischen Vorgängen in der Zellmembran, gerade wie bei der Agglutination.

Bezüglich der hitzebeständigen Leukine im Sinne SCHNEIDERS (l. c.) muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß sie gerade bei ihrer Thermostabilität unmöglich zu den Enzymen gerechnet werden können. Daß sie bei den proteolytischen Enzymen der Leukocyten nichts zu tun haben, ist insbesondere von JOCHMANN (s. oben) noch neuerdings wieder nachgewiesen worden. Nach SCHNEIDERS Versuchen sind sie auch nicht den Lipoiden anzureihen: Aetherbehand-

lung der Extrakte setzt ihre Wirkung nur wenig herab. Viel eher wird man hier an die Wirkung von Nukleinen denken müssen, womit allerdings die Angaben von Pettersson[153], daß die koktostabilen bakteriziden Leukocytenstoffe alkohollöslich seien, nicht übereinstimmen. Im ganzen ist also die chemische Natur der Leukine auch als noch nicht geklärt zu betrachten.

8. Der Ursprung der Alexine und Leukine.

Nach den oben erwähnten Feststellungen Schneiders kann jedenfalls nicht mehr daran festgehalten werden, daß in den Leukocyten die Hauptquelle der Alexine zu suchen sei, eine Anschauung, wie sie zunächst auf Grund älterer Befunde, namentlich von Buchner und Hahn, Trommsdorff u. a. als die gegebene erschien und weiterhin vornehmlich durch die Untersuchungen von A. Wassermann[154], Ascoli & Riva[155] gestützt wurde, denen es gelang, durch Injektion von Leukocyten bei Tieren Antialexin zu erzeugen. Schon Donath & Landsteiner[156] hatten, trotzdem ihre Versuche das gleiche Resultat ergeben hatten, Bedenken getragen, es im Sinne einer Alexinerzeugung durch Leukocyten zu verwerten. Jetzt dürfen wir der Beweisführung durch Antialexinerzeugung um so weniger vertrauen, als Gengou[157], Moreschi[158], Gay[159] und Klein[160] nachgewiesen haben, daß durch Injektion jeder Art von Körpereiweiß Sera erzeugt werden können, die Komplement ablenken und damit vielleicht den Charakter echter Antialexinsera nur vortäuschen.

Schon frühzeitig hatte man durch Extraktion von Organen die Quelle der Alexine zu ermitteln versucht. Die Extraktionsmethoden, die Hankin[161] und Christmas[162] zur Darstellung der Alexine aus Organen anwandten, waren, den damaligen Kenntnissen über die Alexine entsprechend, unvollkommen. H. Bitter[163] fand bei Nachprüfung ihrer Resultate einzig im Thymusauszug bakterizide Substanzen, die beim Erhitzen auf 65° vernichtet wurden. Die Untersuchungen von Livingood[164] sind gleichfalls mit ganz unvollkommenen Methoden angestellt, die auch tatsächlich keine labilen bakteriziden Substanzen in den Organen erkennen ließen. Die richtigste, weil schonendste Extraktionsmethode hat Wauters[165] angewandt, der die gewogenen Organemulsionen mit abgemessenen Mengen auf 60° erwärmten Serums behandelte. Er konnte auf diese Weise feststellen:

1) daß Gehirn, quergestreifte Muskulatur, Thymusdrüse fast unwirksam sind;
2) Leber, Nieren, Pankreas, Nebennieren und Hoden eine mittlere, in weiten Grenzen schwankende Aktivität besitzen;
3) daß Lungen, Bindegewebe stark bakterizid wirken und die stärkste Wirksamkeit das rote Knochenmark besitzt.

Die bakterizide Fähigkeit der Solitärfollikel war gleich Null. Die Milz zeigte, ebenso wie die Lymphdrüsen, eine bedeutend schwächere Wirksamkeit wie das Knochenmark. Wauters kommt zu dem Schluß, daß die bakterizide Substanz wesentlich von den Myeloblasten stamme und daß die bakterizide Wirkung des fibrillären Bindegewebes wesentlich von den Leukocyten herrühre, welche das Gewebe infiltrieren. Die Untersuchungen von Wauters beziehen sich nur auf die Organe von Tauben und Kaninchen, als Prüfungsobjekte wurden

nur Staphylokokken und Heubacillen gewählt. Sie sind also auch noch nicht ausgedehnt genug, um die Frage nach der Quelle und Verteilung der bakteriziden Substanzen im Organismus endgültig zu entscheiden. Jedenfalls scheinen sie aber dafür zu sprechen, daß wir die Myeloblasten des Knochenmarkes als eine Hauptquelle der bakteriziden Substanzen zu betrachten haben.

Mit diesen Befunden, die dem Knochenmark den größten Gehalt an bakterizider Substanz zuweisen, würde die Ansicht METSCHNIKOFFS[166] gut übereinstimmen, der den Mikrophagen (im wesentlichen identisch mit den sogenannten Polynukleären) die bedeutendste Rolle im Kampfe gegen die Mikroorganismen zuweist: denn die Polynukleären sollen nach den Untersuchungen EHRLICHS und seiner Schüler aus den einkernigen, granulierten Myelocyten des Knochenmarks bei den Säugetieren entstehen. Im Gegensatz zu BUCHNER, der einer Einheit der Alexine zuneigte, und zu EHRLICH, der eine Vielheit von Komplementen annimmt, unterscheidet METSCHNIKOFF eine 1. Makrocytase, die hämolytische Wirkung besitzt und von den mononukleären Leukocyten (Makrophagen) stammt, 2. eine Mikrocytase, die bakterizid wirkt und aus den polynukleären Leukocyten (Mikrophagen) stammt. METSCHNIKOFF stützt sich für seine Auffassung auf die Versuche von TARASSEWITSCH, LEVADITI und GENGOU. GENGOU[167] erzeugte nach der BUCHNERschen Methode Aleuronatexsudate, isolierte die Leukocyten und extrahierte die bakterizide Substanz. Dabei erwiesen sich diejenigen Extrakte, die aus frischen, nur 24 Stunden alten Exsudaten mit reichlichen Mengen von Mikrophagen gewonnen waren, als stark bakterizid, während die Präparate aus 2—3 Tage alten, makrophagenreichen Exsudaten keine oder nur ganz unbedeutende bakterizide Wirkung zeigten.

Durch diese Versuche sind nach METSCHNIKOFF auch die MOXTERschen[168] Befunde aufgeklärt, der den leukocytären Ursprung der Alexine negiert hatte: nach METSCHNIKOFF hätte er wesentlich mit makrophagenreichen Exsudaten gearbeitet.

Durch die Untersuchungen von SCHNEIDER sind aber die Ansichten METSCHNIKOFFS keineswegs gestützt worden: denn die bakteriziden Stoffe der polymorphkernigen Leukocyten erwiesen sich als von den Blutalexinen different und die Extrakte der Makrophagen waren weder imstande, Bakterien noch Blutkörperchen aufzulösen, obgleich beide Gebilde innerhalb der Zellen zugrunde gehen.

Ein anderer Weg, die Ursprungsstätte der Alexine zu ermitteln, wurde von MONTUORI[169] betreten, der den Zusammenhang zwischen Leukocyten und Alexinen durch Milzexstirpation klären wollte. Während MONTUORI bei Hunden und Kaninchen einen völligen Verlust des bakteriziden Vermögens durch Milzexstirpation konstatiert haben wollte, konnten BLUMREICH & JACOBY[170] bei 200 entmilzten Meerschweinchen sogar eine Zunahme der keimtötenden Kraft des Blutes beobachten, die sie auf die sich an die Milzexstirpation anschließende Hyperleukocytose beziehen. MELNIKOW-RASWEDENKOW[171] konnte bei Infektion splenektomierter Kaninchen mit Milzbrand, intravenöser Einführung großer Mengen PASTEURscher Vaccine im Gegensatz zu BARDACH[172] nur nachweisen, daß die Operation an sich ein schwächendes Moment bildet, aber daß im übrigen zwischen normalen und entmilzten Kaninchen ein großer Unterschied nicht bemerkbar sei. Damit finden schon früher von KURLOW[173] erhaltene Resultate ihre Be-

stätigung. Auch Melkich[174] kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, daß die Milz nicht als ein Organ, wo sich eine Bereitung des Alexins (besonders eine ausschließliche) vollzieht, angesehen werden darf; denn nach der operativen Entfernung eines Teiles des Netzes, ja nach einem einfachen Schnitt der Bauchwand tritt ebenfalls eine Herabsetzung des Alexingehalts des Blutes ein, wie nach der Entfernung der Milz, die von Schröder[175] als wichtig für den Kampf gegen die Tuberkulose betrachtet wird, weil Milzbrei eine gewisse Schutzwirkung bei Meerschweinchen ausübte.

Wieder auf andere Weise suchte Löwit[176] der Lösung dieser Frage näher zu kommen. Er untersuchte das bakterizide Vermögen des an verschiedenen Gefäßen eines Tieres entnommenen Serums gegenüber verschiedenen Bakterien und fand als Hauptresultat, daß im allgemeinen das Carotis- und Jugularisserum stets wirksamer war als das arterielle und venöse Femoralisserum. Löwit kommt auf Grund dieser und früherer Versuche zu der Vermutung, daß der Alexingehalt von der Durchströmung der Lunge bzw. des Gehirns abhängig sei.

Als Gruber & Futaki[177] die außerordentlich starke bakterizide Wirkung der Blutplättchenstoffe, vor allem im Kaninchen, auf den Milzbrandbacillus konstatierten, die sie als Plakanthrakozidine bezeichneten, war es nur natürlich, daß man von solchen Extrakten auch eine starke Wirkung auf andere Bakterienarten erhoffte und damit auch den Quellen der Alexine näher gekommen zu sein glaubte. Man schien hierzu um so mehr berechtigt, als schon früher N. Sieber[178] im Fibrin bakterizide Stoffe gefunden hatte, die sie nicht mit den Leukinen identifizieren konnte. Während nun für den Milzbrandbacillus die Beobachtungen von Gruber & Futaki durch Ottolenghi[179], der im Fibrinextrakt eine komplementartige Substanz fand, kurz darauf bestätigt wurden, und auch für das Pferd Barreau[180] die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe aus den Blutplättchen feststellen konnte, schlugen Schneiders Versuche, allgemein d. h. auf weitere Bakterienarten durch Plättchenstoffe bakterizid zu wirken, vollkommen fehl, und auch Ohtaki[181] konnte nur eine Wirkung auf den Milzbrandbacillus und seine nächsten Verwandten feststellen.

Wie ersichtlich, sind die Versuche, einzelne Zellarten oder Organe zu ausschließlichen Alexinerzeugern zu stempeln, als nicht genügend beweiskräftig zu bezeichnen, und man wird eher geneigt sein, Autoren beizustimmen, die, wie Albergo-Beretta[182] sowie Turro & Piy Suñer[183] allen Organen die Fähigkeit, bakterizide Substanzen zu erzeugen, zusprechen. Wenn man, wie Ehrlich es ursprünglich bei Aufstellung seiner Theorie getan hat, den Ambozeptoren und Komplementen in „Friedenszeiten" eine Bedeutung für die Ernährung der Zelle zuweist, so wird man sich auch leicht zu der Auffassung entschließen, daß jede Zelle unter bestimmten Bedingungen zur Abgabe von Komplementen befähigt ist, eine Auffassung, die durch die gleichzeitige Annahme einer Vielheit der Komplemente noch erleichtert wird. Als spezifischer Herkunft dürften wir danach mit Schneider nur die Leukine bezeichnen, die aus den polymorphkernigen Leukocyten stammen und mit Gruber & Futaki die Plakanthrakozidine, die von den Blutplättchen abgegeben werden.

9. Celluläre und humorale Aeußerungen der natürlichen Widerstandsfähigkeit im infizierten Organismus.

Wenn den in den früheren Abschnitten besprochenen Agentien der natürlichen Immunität — und zwar sowohl den cellulären, wie den humoralen — ein Wert für den Kampf gegen die Infektionserreger zugesprochen werden soll, so werden wir den Beweis verlangen, daß sie tatsächlich bei erfolgter Infektion in Tätigkeit treten. Die Beobachtungen bezüglich der cellulären Wirkungen sind zum Teil im lebenden Tierkörper selbst angestellt, die humoralen Wirkungen, soweit sie oben erörtert wurden, basieren aber fast nur auf Reagenzversuchen. So wird es notwendig, zunächst für die Alexine den Beweis zu liefern, daß sie auch im Blute des lebenden Organismus zirkulieren und nicht, wie in der ersten Zeit der Alexinlehre von METSCHNIKOFF und seinen Schülern immer wieder hervorgehoben wurde, nur von abgestorbenen Leukocyten, die namentlich beim Gerinnungsprozeß des Blutes zugrunde gehen sollten, abgesehen werden. Wie SCHNEIDER[184] hervorhebt, sind es im wesentlichen drei Wege, auf denen man die Präexistenz des Alexins im lebenden Organismus zu erweisen suchte. Man hat zunächst das Schicksal von Mikroorganismen und fremdartigen Zellen im Blut, den Körperhöhlen und Organen zu verfolgen gesucht und dabei darauf geachtet, ob die Auflösung der Mikroben in den Zellen oder in den Körpersäften erfolgt. METSCHNIKOFF und seine Schüler (LEVADITI, BORDET, SALIMBENI etc.) (s. d. Abschnitt über Phagocytose) stellten immer wieder fest, daß z. B. die Choleravibrionen in der Peritonealhöhle, im subkutanen Gewebe, in der vorderen Augenkammer etc. nur so weit extracellulär abgetötet würden, als durch Leukocytenzerstörung d. h. Phagolyse bakterizide Stoffe entbunden wurden und behaupteten, daß, wenn die Phagolyse durch vorherige Bouilloninjektion verhütet würde, die Auflösung der Choleravibrionen nur durch Phagocytose, also innerhalb der Leukocyten erfolge. Diese Beobachtungen sind aber vielfach, insbesondere durch GRUBER & DURHAM[185], PFEIFFER & KOLLE[186], RADZIEWSKI[187], MOXTER[188], ABEL[189], ASCHER[190], WOLFF[191] angefochten und die Behauptung der METSCHNIKOFFschen Schule, daß ohne Phagolyse das Alexin z. B. in der Peritonealhöhle fehle, darf als widerlegt gelten. Ebensowenig haben die Einwände, welche METSCHNIKOFF gegen die extracelluläre Auflösung fremdartiger Blutkörperchen im zirkulierenden Blute auf Grund seiner eigenen[192], sowie der Versuche von SAWTSCHENKO[193] und LEVADITI[194] erhoben hat, der experimentellen Kritik stand gehalten, wie sie namentlich von GRUBER und seinen Schülern RUZICZKA & BELLEI geübt wurde. Insbesondere verdanken wir GRUBER[195] eine sehr sprechende Art der Beweisführung mit Hilfe eines Immunserums von Kaninchen, das Meerschweinchenblut löste. GRUBER injizierte inaktiviertes Immunserum, das bekanntlich nur durch Alexin bezw. Komplement im Tierkörper aktiviert werden kann, in die Bauchhöhle von Meerschweinchen und beobachtete 8—12 Stunden nachher eine Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobins, sowie auch tödlich verlaufende Hämoglobinurie. Das Immunserum war also durch das im Tierkörper zirkulierende Komplement reaktiviert werden.

Ein anderer Weg, die Präexistenz der Alexine zu beweisen, war der, Bakterien, Blutkörperzellen etc., d. h. also Alexin bindende

Elemente in die Blutbahn zu injizieren: war tatsächlich Alexin im strömenden Blute vorhanden, so mußte sich die Abnahme der Resistenz, der hämolytischen und bakteriziden Wirkungen des Serums nachweisen lassen. Derartige Arbeiten sind in großer Zahl von Nissen, Bastin, Denys & Kaisin, Szekely & Szana, Bail, Wilde, Schütze & Scheller, Trommsdorff etc. durchgeführt worden und haben im allgemeinen übereinstimmend das Ergebnis geliefert, daß tatsächlich nach Injektion fremdartiger komplementbindender Bestandteile das Serum an hämolytischer und bakterizider Wirkung einbüßt. Divergierende Ergebnisse wurden meist nur da erzielt, wo mit Milzbrandbacillen gearbeitet wurde, und wo die quantitativen Verhältnisse (Bail) nicht genügende Beachtung fanden. (Da die Milzbrandimmunität noch eine eigene Besprechung erfahren wird, soll auf die umfangreiche Literatur hier nicht näher eingegangen werden.) Als besonders schlagend sind hier Versuchsreihen von Wilde[196] und Schütze & Scheller[197] anzuführen. Eine sonst nicht tödliche Dosis von Typhus- und Cholerabacillen wirkt nach Wilde in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen injiziert tödlich, wenn gleichzeitig oder kurz vorher oder nachher ein Alexin absorbierendes Material, wie Aleuronat, eingeführt wird. Verhindert man diese Absorption durch vorheriges Sättigen des Aleuronats mit anderem Alexin, so übt die Injektion desselben im Gegenteil einen günstigen Einfluß auf die Resistenz des Peritoneums gegen die eingedrungenen Bakterien aus. Schütze & Scheller injizierten Kaninchen, deren Serum normalerweise eine starke hämolytische Wirkung auf Ziegenblutkörperchen gezeigt hatte, intravenös große Mengen von diesen Erythrocyten und erreichten dadurch, daß die hämolytische Wirkung des Serums erschöpft wurde. Eine Regeneration des Alexins trat allerdings schon nach 2—4 Stunden ein, bei vorher infizierten und daher geschwächten Kaninchen gar nicht oder verzögert. Aehnliche Resultate erzielten Trommsdorff[321] und Sachs[198] bei Meerschweinchen und Kaninchen, denen sie Rinderblutkörperchen injizierten: immer trat bei Verwendung genügender Materialmengen eine Erschöpfung des Alexins ein, das daher auch im zirkulierenden Blute vorhanden sein muß. Wassermann[199] suchte noch auf eine andere und originelle Weise diesen Beweis zu führen: er erzeugte bei Kaninchen ein Antikomplementserum, und zwar dadurch, daß er ihnen frisches normales Meerschweinchenserum injizierte. Werden Meerschweinchen mit einer hohen Dosis Typhusbacillen intraperitoneal infiziert und erhalten sie gleichzeitig 3 ccm normales, auf 60° erhitztes Kaninchenserum, so bleiben sie, wie Metschnikoff, Pfeiffer und Isaeff zeigten, am Leben. Gibt man ihnen aber nach Wassermann statt des normalen Serums 3 ccm Antikomplementserum gleichzeitig, so gehen sie zugrunde. Wassermann deutet in ungezwungener Weise diese Beobachtung so, daß in dem mit Antikomplementserum behandelten Tier das Komplement, das im lebenden Organismus zirkuliert, gebunden wurde. Nach Metschnikoff, der sich dabei auf Versuche von Besredka[200] stützt, handelt es sich um eine Hemmung der Erregbarkeit der Phagocyten, die unter dem Einflusse des Antikomplementserums zustande kommt. Demgegenüber ist festzustellen, daß Wassermann doch auch den positiven Nachweis erbracht hat, daß das Antiserum wirklich im Reagenzglas die Komplemente von frischem zellfreien Meerschweinchenserum gebunden hat. Wenn es nebenbei auch die Phago-

cyten lähmt, so ist damit zum mindesten noch nicht gesagt, daß diese Erscheinung eine größere Bedeutung besitzt für den Ablauf der Infektion wie die Bindung der Komplemente.

Wenn der Alexingehalt des Blutes tatsächlich von Bedeutung für den Kampf gegen die eingedrungenen Mikroorganismen ist, so müssen wir aber auch erwarten, daß derselbe bei einer tödlich verlaufenden Infektion ante mortem sinkt. Daß dies tatsächlich der Fall, geht schon aus den Untersuchungen von Szekely & A. Szana[201], sowie von Gatti[202] hervor, die übereinstimmend in den letzten Stadien der Milzbrand- und Pneumokokken-Infektion bei Kaninchen eine Herabminderung des Alexingehaltes fanden. Die entgegenstehenden Befunde Conradis[203] sind von Wilde[204] widerlegt worden, der gleichfalls nachweisen konnte, daß zu der Zeit, wo der Kreislauf des infizierten Kaninchens bereits mit Milzbrandbacillen überschwemmt ist, die Alexine entweder völlig aus dem Blute verschwinden oder sich doch stark vermindern. Daß auch bei infektionskranken Menschen die bakterizide Kraft des Serums ante mortem abnimmt, ist von Löwenstein[205] gezeigt worden.

Damit ist aber eigentlich erst das Verschwinden der natürlichen Widerstandsfähigkeit im letzten Stadium der Infektion erklärt. Ob im ersten Stadium der Infektion eine Steigerung des Alexingehaltes stattfindet, ob also der Organismus auch auf den durch die Infektion gesetzten Reiz mit einer Vermehrung der Alexine reagiert, ist nicht so sicher festgestellt. Gattis (l. c.) Versuche sprechen dafür, daß bei der Milzbrand- und Pneumokokken-Infektion eine solche stattfindet. Ob aber, wie Denys & Kaisin (l. c.) einmal angenommen haben, die Reaktion so weit geht, daß das gegen Milzbrand für gewöhnlich unwirksame Hundeblut bakterizide Eigenschaften gewinnt, sobald der Hund infiziert wird, muß nach den Untersuchungen von Lubarsch[206], Bail[207] und weiteren von Denys & Havet[208] zum mindesten sehr zweifelhaft erscheinen.

Schon frühzeitig hat man auch einen dritten Weg beschritten, um die Existenz des Alexins im zirkulierenden Blute zu erweisen, nämlich die Prüfung des ungerinnbar gemachten oder ungeronnenen Blutes. Da nach Ansicht der Metschnikoffschen Schule aus Leukocyten Alexin abgegeben wird, nach Alexander Schmidts Beobachtungen aber das Fibrinferment erst durch extravaskulären Zerfall von Leukocyten entbunden wird und die Gerinnung des Blutes hervorruft, so galt es vor allem, die Behauptung zu widerlegen, daß nur Blutserum, nicht aber das Blutplasma hämolytische und bakterizide Eigenschaften aufweist. Zunächst muß hervorgehoben werden, daß der reichliche Untergang von Leukocyten bei der Blutgerinnung in neuerer Zeit stark bestritten wird (s. u. a. Arthus[209], Spitta & Rüchel[210], Schneider[211]). Ferner aber ist der Nachweis von hämolytischen bakteriziden Wirkungen des Plasmas doch in vielen Fällen als unzweifelhaft geglückt zu betrachten und immer wieder hervorzuheben, daß bei den großen Schwierigkeiten solcher Versuche, namentlich der großen Empfindlichkeit der Testobjekte (Blutkörperchen und Bakterien), dem verschiedenen Verhalten der einzelnen Bakterienarten, ja selbst Stämme, ein positiver Versuch, der nach allen Richtungen hin gut kontrolliert ist, in diesem Falle mehr beweist, als viele negativ ausfallende. Widersprechend sind insbesondere die Resultate, die mit Peptonblut bzw. Plasma erhalten wurden. Während

Nissen & Buchner im Peptonplasma bakterizide Wirkungen feststellten, fanden Hewlett[212] und Pfeiffer[213] die bakterizide und hämolytische Fähigkeit herabgesetzt, allerdings ohne daß ein Parallelismus zwischen Gerinnungsfähigkeit und Alexingehalt des Blutes zu konstatieren war. Gengous[214] negative Versuche mit eisgekühltem und Paraffinplasma sucht Schneider (l. c.) hauptsächlich durch die Benützung von Milzbrandbacillen, die eigene Verhältnisse aufweisen, zu erklären. Pettersson[215] konnte zeigen, daß ein mit Kaliumoxalat (1 Prom.) oder Kaliumcitrat (2 Prom.) hergestelltes Blutplasma, also auch eine dem zirkulierenden Plasma ähnliche Flüssigkeit — bei Katzen, Schafen und Pferden nur mitunter eine geringere, bei Hunden und Kaninchen dagegen stets eine höhere bakterizide Wirkung als das Serum zeigte.

Daß im Histonblut d. h. einem Blut, welches durch Zusatz von Histon, einem aus der Thymusdrüse dargestellten Eiweißkörper, nach Lilienfeld ungerinnbar gemacht ist, bakterizide Wirkungen nachweisbar sind, konnte M. Hahn schon 1895 feststellen. Die bakterizide Fähigkeit des Oxalat- und Citratplasma wurde von Löwit & Schwarz[216] bestätigt, die sich aber doch nicht zur Anerkennung der Präexistenz des Alexins im Blute entschließen, weil sie in den beiden Plasmaarten ebenso wie in dem gleichfalls wirksamen Fluorplasma Fibrinferment fanden. Die hämolytische Wirkung des Fluorplasmas wird von Mioni[217] bestritten. Schneider dagegen konnte in fibrinfermentfreien Fluor- und Paraffinplasmen die volle bakterizide und hämolytische Wirkung des Serums konstatierten, so daß auch die Bedenken von Löwit & Schwartz als hinfällig bezeichnet werden müssen. (Für das Paraffinplasma war die hämolytische Wirkung übrigens schon früher von Doemeny[218] und Bellei[219] festgestellt worden.) Zu erwähnen sind hier noch die Versuche von Falloise[220] und Lambotte[221], die ein bakterizid und hämolytisch wirkendes Plasma dadurch erhielten, daß sie in einem blutgefüllten Venenstück durch Abkühlung eine Sedimentierung der zelligen Elemente herbeiführten, während Herman[222] mit der gleichen Methode abweichende Ergebnisse erhielt. Als einen weiteren Beweis für die Präexistenz des Alexins sieht Schneider auch den Alexingehalt an, der im Vorderkammerwasser erst nach der Punktion, also im zweiten Kammerwasser auftritt: das natürliche, erste Kammerwasser ist nur die Nährflüssigkeit der Linse und Hornhaut mit schwachem Eiweißgehalt. Erst nach der durch die Punktion bewirkten Druckentlastung wird durch Transsudation aus den Iris- und Ciliargefäßen Alexin ausgeschieden.

Ueberblicken wir die Resultate der verschiedenartigen Beweisführungen, so werden wir, namentlich auf Grund der Versuche von Schneider, die Präexistenz der Alexine im strömenden Blut als bewiesen ansehen müssen. Daß auch die Leukine von den Leukocyten im lebenden Zustande abgegeben werden, dürfen wir gleichfalls auf Grund der Untersuchungen von Pettersson & Schneider als festgestellt betrachten. Die Wirkung der Opsonine in vivo ist u. a. von Gruber & Futaki für die Typhusbacillen, von Levaditi für die Choleravibrionen festgestellt. Die Beweise für die Abtötung der Bakterien durch Phagocytose, die allerdings wegen der schwer zu vermeidenden Versuchsfehler der zahlenmäßigen Betrachtung viel weniger zugängig ist, werden in dem Abschnitt über Phagocytose eine aus-

führliche Erörterung finden. Hier sei nur auf die Stimmen (Gruber l. c., Neufeld[223]) hingewiesen, die vor einer einseitigen Unterschätzung und Ueberschätzung der Phagocytose warnen.

Man muß nach den vorliegenden Tatsachen zugeben, daß die Aufnahme der Bakterien in die Leukocyten noch nicht mit der Abtötung gleichbedeutend ist. Das zeigen u. a. die Beobachtungen an Staphylokokken (Gruber & Futaki, Baumgarten[224]) und an Tuberkelbacillen (Broden[225], Bartel & Neumann[226], Löwenstein[227], Baumgarten). Auf der anderen Seite wird man sich angesichts der positiven Resultate, die sowohl im bakteriziden Plattenversuche bei Benützung von Leukocyten, als bei mikroskopischer Beobachtung der Auflösungserscheinungen, die manche Bakterienarten innerhalb der Leukocyten erleiden, in einzelnen Fällen erzielt worden sind, nicht leicht entschließen können, Baumgarten beizustimmen, der den Phagocyten nur die Rolle von Krankenstuben und Krematorien zuweist. Zuzugeben ist, daß in den Plattenversuchen bei einigermaßen naturgemäßer Versuchsanordnung niemals eine sehr starke bakterizide Phogocytenwirkung, wohl aber oft eine vollkommen negative (z. B. Werbitzky[228]) hervorgetreten ist und daß auch die mikroskopische Kontrolle selbst bei gleicher Versuchsanordnung in den Händen der verschiedenen Beobachter die verschiedensten Resultate geliefert hat. Wenn man aber einerseits die großen Versuchsschwierigkeiten im bakteriziden Versuch, die gerade hier vorliegen, andererseits die erst neuerdings mehr und mehr beobachtete Wichtigkeit der Virulenz, also Eigenart der verschiedenen Stämme bedenkt, so wird man über den verschiedenen Ausfall solcher Versuche nicht erstaunt sein und jedenfalls den positiven, d. h. mit Abtötung einhergehenden, einen ebensogroßen Wert beimessen müssen wie den negativen.

Ebenso wichtig wie die Frage der Präexistenz der Alexine, Leukine und Opsonine ist die der Rolle, welche diese Verteidigungswaffen im Zusammenhang mit der Phagocytose bei eingetretener Infektion spielen. Es kann nicht verschwiegen werden, daß man bis in die neueste Zeit hinein sich in diesem Punkte allzu schematischen Ansichten hingegeben hat. In dem Bestreben, die Ergebnisse der humoralen und cellulären Forschungsrichtung zu verteidigen und in den Vordergrund zu rücken, hat man vielfach Grundtatsachen der natürlichen Immunität jahrelang zwar anerkannt, aber unerklärt gelassen: es sei hier nur an den Gegensatz erinnert, auf den schon Lubarsch hinwies, daß das für Milzbrand sehr empfängliche Kaninchen im Serum stark bakterizide Schutzstoffe gegen Milzbrand besitzen sollte, während der gegen Milzbrand widerstandsfähige Hund keine solchen Schutzstoffe aufweist. Die Brücken, die man zwischen humoraler und cellulärer Richtung dadurch zu schlagen suchte, daß man die Leukocyten als ausschließliche Alexinspender aufstellte, mußten wieder abgebrochen werden, als die Unterschiede zwischen Alexinen und Leukinen mehr in den Vordergrund traten. Erst die Opsonine brachten wieder die Möglichkeit einer Einigung zwischen den beiden Forschungsrichtungen, und man darf es als einen wesentlichen Gewinn, der durch die praktisch vielleicht zeitweise überschätzte Opsonintheorie gebracht wurde, bezeichnen, daß sie so viele neue Ausblicke und Einigungsmöglichkeiten auf theoretischem Gebiete eröffnete. Schärfer und schärfer ist aber vor allem neuerdings

die Notwendigkeit hervorgetreten, jeden Fall von natürlicher Immunität gesondert zu betrachten. Die Aggressin-Theorie, die Existenz der Bakteriotropine, die Kapselbildung haben vor allem gezeigt, daß wir nicht nur mit dem tierischen Organismus als Faktor zu rechnen haben, sondern daß bei der Reaktion zwischen Organismus und infizierendem Agens auch das Verhalten des letzteren in Betracht gezogen werden muß. Es darf als erwiesen gelten, daß nicht nur der Organismus je nach der Art des Infektionserregers sich verschiedener Schutzwaffen einzeln oder in verschiedenartiger Kombination bedient, daß nicht nur die Abwehr je nach der Tierspecies des bedrohten Organismus eine verschiedene ist, sondern daß die Verteidigung auch je nach der Art des Infektionserregers, nach der Art seiner Angriffswaffen wechselt, daß die einzelnen Infektionserreger ihrerseits über Schutzmittel gegen die vernichtenden Einflüsse des tierischen Organismus verfügen.

Wenn wir als Schutzwaffen des Organismus, abgesehen von den lokalen, unten erwähnten Schutzeinrichtungen, 1) Alexine, 2) Leukine, 3) Phagocytose, 4) Plättchenstoffe, 5) Normalopsonine, 6) Normaltropine, 7) Normalagglutinine betrachten, so wechselt deren Anwendung je nach 1) Art, 2) Zahl, 3) Virulenz der Infektionserreger, denen wieder eine Reihe von Schutz- und Angriffswaffen zur Verfügung stehen, von denen bis jetzt für einzelne Fälle die Kapsel- und die noch fragliche Aggressinbildung (Toxinbildung) näher untersucht sind. Daraus ergibt sich eine Reihe von Kombinationsmöglichkeiten, die es eben notwendig erscheinen lassen, jeden Fall, in dem eine bestimmte Tierspecies sich gegenüber einem bestimmten Infektionserreger als natürlich immun oder nur resistent erweist, einer gesonderten Untersuchung zu unterziehen und selbst dann wird noch nicht ohne weiteres, namentlich bei höher in der Tierreihe stehenden Species, auf das Verhalten des einzelnen Individuums gegenüber der Infektion geschlossen werden können, weil zahlreiche individuelle Schwankungen in der Anwendung der vorhandenen Schutzwaffen denkbar sind. Eine Aufklärung ist für die Zukunft eigentlich nur von solchen Einzeluntersuchungen zu erhoffen, wie sie z. B. von Gruber & Futaki für den Milzbrand, von Neufeld und seinen Schülern Dold[229] und Ungermann[230] für die Pneumokokken in musterhafter Weise geliefert worden sind, während die Arbeiten von Weil und seinen Schülern[231], sowie von Pettersson immer noch zu sehr einen Faktor in den Vordergrund rücken und in der Versuchsanordnung die natürlichen Verhältnisse — Weil benützt z. B. Proben, in denen 0,15 g (!) Leukocyten in 0,5 ccm Flüssigkeit verteilt sind — zu wenig berücksichtigen.

Zum Beweise für die Wichtigkeit derartiger Einzeluntersuchungen für die Verschiedenheit der Grundlagen der natürlichen Immunität je nach Tierspecies, je nach Art und Virulenz der Infektionserreger, seien hier die Hauptresultate der Arbeiten von Gruber & Futaki, sowie von Dold und Ungermann angeführt. Den Ausgangspunkt der Untersuchungen von Gruber & Futaki bildeten die Tatsachen, daß Meerschweinchen und Kaninchen für Milzbrand empfänglich, Hund und Huhn dagegen fast immun sind. Beim Huhn bildet schon die hohe, für den Milzbrandbacillus ungünstige Körpertemperatur ein wertvolles Schutzmittel. Bei allen untersuchten Tieren sind ferner die Leukocyten, und zwar in erster Linie die polymorphkernigen, als

Schutztruppen zu betrachten. Sie können die Milzbrandbacillen nicht allein durch eigentliches Auffressen und intracelluläre Verdauung vernichten, sondern auch durch zeitweilige Umklammerung und Kontaktverdauung. Der letztere Vorgang greift besonders bei der Infektion des Kaninchens und Meerschweinchens mit hochvirulenten Milzbrandbacillen Platz, während der abgeschwächte Milzbrandbacillus von ihnen wirklich verzehrt wird. Beides, Fressen und Umklammern der Milzbrandbacillen durch die Leukocyten, geschieht ohne Mitwirkung von Opsoninen. Die Phagocytose erfolgt auch in den Endothelien der Blutgefäße, wenn auch in minderem Grade als durch die Wanderzellen des Blutes. Bei einzelnen Tierspecies (Huhn und Kaninchen) findet die Vernichtung der Milzbrandbacillen auch extracellulär statt, dadurch, daß die Leukocyten in die Lymphe anthrakozide Stoffe sezernieren, die als Leukanthrakozidine bezeichnet werden, sich beim Huhn schon in der normalen Lymphe finden, beim Kaninchen dagegen erst in der Stauungslymphe auftreten. Ferner findet sich in den Blutplättchen des Kaninchens und der Ratte noch ein weiterer anthrakozider Stoff, der als Plakanthrakozidin bezeichnet wird und, wie es scheint, erst auf den Reiz der Milzbrandbacillen resp. ihrer Leibessubstanzen hin, von den Blutplättchen sezerniert wird. Die Unterschiede zwischen den beiden milzbrandfeindlichen Stoffen sind folgende: Während das Plakanthrakozidin durch 65°-Serum den Plättchen mit Leichtigkeit entzogen werden kann, geben die Leukocyten in der Regel weder an verdünntes, noch an konzentriertes 65°-Serum Anthrakozidin ab. Während die unwirksamen Plättchenextrakte durch Plasmazusatz aktiviert werden, ist dies bei Salzwasser- oder 65°-Serum-Leukocytenextrakt nicht der Fall. Die Plättchenextrakte reagieren schwach alkalisch (gegen Lackmus), die Leukocyten scheinen dagegen s a u e r e Stoffe abzugeben, wie die Titrierung der Alkaleszenz von Stauungslymphe vor und nach der Leukocytenextraktion ergeben hat. Wenn trotz dieser Schutzeinrichtungen der Organismus des Kaninchens der Laboratoriumsinfektion mit dem Milzbrandbacillus so wehrlos gegenüber zu stehen scheint, so ist die Erklärung hierfür in der Fähigkeit des Milzbrandbacillus, Kapseln in den tierischen Säften zu bilden, zu finden. Die Kapsel schützt den in die Blutbahn gelangten Milzbrandbacillus sowohl gegen die Leukocyten, wie gegen die Blutplättchen; denn die gekapselten Milzbrandbacillen veranlassen im Gegensatz zu den ungekapselten die Plättchen nicht zur Abgabe des Plakanthrakozidins. Das über Leben und Tod des infizierten Tieres Entscheidende ist, ob die eingedrungenen Milzbrandbacillen Zeit finden, Kapseln zu bilden und ob sie infolgedessen mit Kapseln versehen in die Blutbahn gelangen oder nicht. Daher genügt bei der subkutanen Infektion, wo für die Kapselbildung Zeit gegeben ist, auch eine viel geringere Menge von ungekapselten Bacillen zur Tötung als bei der intravasalen, weil die Bacillen in der Blutbahn dem Angriffe der milzbrandfeindlichen Stoffe sofort ausgesetzt sind. Ferner erweist sich die intravenöse Injektion von ungekapselten Bacillen als ungefährlicher wie die intraarterielle, weil die Lungen als Schutzorgan diesen Bacillen gegenüber fungieren.

Für die natürliche Pneumokokkenimmunität stellten Dold und Ungermann folgendes fest: Wenn a v i r u l e n t e Pneumokokken in die Blutbahn des Menschen, des Kaninchens und der Maus gelangen, so sind alle diese Species durch die Normalopsonine genügend geschützt,

welche die Eindringlinge den Phagocyten überliefern. Findet aber eine Infektion mit virulenten Pneumokokken statt, so vollzieht sich bei Kaninchen und Mäusen eine ungehemmte Entwickelung und Vermehrung der Pneumokokken, die schließlich zum Tode des Tieres führt, weil hier jede abtötende und entwickelungshemmende Wirkung der Blutflüssigkeit fehlt. Dagegen lassen sich im Blute des Menschen pneumokokkenfeindliche Stoffe nachweisen, die anscheinend ganz überwiegend gegen die virulenten Stämme gerichtet sind, in ihrer Wirkung von bloßer Entwickelungshemmung bis zu starker Bakterizidie variieren, im Blut und Plasma stärker wirksam sind und durch einhalbstündige Erhitzung auf 56—58° nicht zerstört werden. Immerhin ist die Wirkung schwächer und langsamer als z. B. die der Normallysine auf Cholera- und Typhusbacillen. Sie genügen daher in Fällen schwerer Infektion nicht, um die Entwickelung der Keime und ihr Eindringen in die Organe zu verhindern. Aber die durch Abtötung eines Teiles der Kokken freiwerdenden Giftstoffe führen zur Bildung neuer spezifischer Antistoffe, nämlich spezifischer Bakteriotropine, welche die Kokken zur Aufnahme und Verdauung durch die Phagocyten vorbereiten. Hierdurch wird, wenn die genannten Antistoffe reichlich und rechtzeitig genug gebildet werden, die Krisis herbeigeführt (Neufeld & Haendel [232]).

Viel weniger klärend wie derartige Einzeluntersuchungen, welche die Verhältnisse in vivo et vitro gleichmäßig berücksichtigen, können natürlich, wie schon oben erwähnt, reine Reagenzglasversuche wirken, die von Weil (Schweinerotlauf) und seinen Schülern (Nunokawa) (Cholera), Tojosumi (Staphylokokken, Streptokokken, Schweinepest), Tsuda (Milzbrand), Pettersson (Proteus) zur Klärung des Verhältnisses der Leukocyten- und Serumbakterizidie zahlreich angestellt sind, und über deren Resultate die folgende, von Weil [231] publizierte Uebersicht Auskunft gibt.

Typus I. Serum bakterizid unwirksam. Sehr starke Leukocytenwirkung in aktivem Serum, jedoch auch starke Bakterizidie in inaktivem Serum, in mit Bakterien erschöpftem Serum, Bouillon und Kochsalzlösung. Hierher gehören Proteus beim Meerschweinchen (Pettersson), Milzbrand beim Huhn und Schweinerotlaufbacillen beim Meerschweinchen.

Typus II. Serum bakterizid unwirksam. Leukocyten wirken am stärksten in aktivem Serum, weniger stark in inaktivem Serum, Kochsalzlösung und Bouillon, wo sie auch manchmal versagen. Im ganzen ist die Leukocytenbakterizidie schwächer als bei Typus I. Hierher gehören die Staphylokokken und Streptokokken.

Typus III. Serum bakterizid. Leukocytenwirkung im ganzen schwächer, am deutlichsten in Kochsalzlösung; in inaktivem Serum und Bouillon meist Versagen. Cholera. Schweinepest.

Typus IV. Serum unwirksam; isolierte Leukocyten unwirksam, beide zusammen stark bakterizid. Subtilis, manche Milzbrandstämme, und vielleicht Schweinerotlauf bei der Ratte. Diese komplexe Leukocytenwirkung kommt dadurch zustande, daß die Leukocytenstoffe mit einem Serumimmunkörper (leukotaktischer Immunkörper) zusammen bakterientötend wirken. Die Leukocytenstoffe sind vom Komplement vollkommen verschieden; deshalb wurde dieser Immunkörper nicht als bakteriolytischer bezeichnet.

Weil selbst erklärt, das Resultat der Reagenzglasversuche nur für den Typus I und III mit dem Verhalten der Mikroorganismen im Tierkörper in Einklang bringen zu können, während ihm ein bestimmtes Urteil über das Verhalten des Typus II und IV im Tierkörper nicht möglich erscheint.

Gerade aus den Resultaten der eben angeführten Arbeiten ist ersichtlich, wie man mehr als früher das Verhalten der Bakterien selbst, ihre Art und Virulenz bei der Erforschung der Immunität zu berücksichtigen bestrebt ist. Man betrachtet heute den Infektionserreger nicht mehr als moles iners, die schutzlos den bakterienfeindlichen Einflüssen des Körpers preisgegeben ist, sondern spricht ihm selbst die Fähigkeit der Verteidigung zu, eine Anschauung, welche namentlich in den Beobachtungen über die Kapselbildung, sowie der Aggressintheorie ihren Ausdruck findet, welche allgemeiner und wohl richtiger von Sauerbeck[233] als „strukturelle Anpassung der Bakterien" bezeichnet worden ist.

Allerdings sind alle diese Anschauungen auch nicht ohne Widerspruch geblieben. So ist namentlich die Kapselbildung, trotzdem Löhlein[234] sie bei solchen Milzbrand- und Pestbacillen, die von freßfähigen Leukocyten aufgenommen wurden, fast gleichzeitig mit Gruber & Futaki beschrieben hatte, in ihrer Rolle als Schutzwaffe verschiedenartig gedeutet worden: während nach Preisz[235] die Kapsel nur gegen die gelösten milzbrandfeindlichen Stoffe, nicht gegen die Leukocyten schützt, besitzt sie nach Fischoeders[236] sehr ausgedehnten Untersuchungen überhaupt nicht die Eigenschaft eines Schutzmittels gegen die milzbrandfeindlichen Kräfte des Tierkörpers, unter denen die Phagocytose nach seiner Ansicht nicht von entscheidender Wichtigkeit ist.

Ebenso haben die Untersuchungen Bails und seiner Schüler über die Bedeutung der Aggressine für die Ueberwindung der natürlichen Schutzkräfte des Organismus mannigfachen Widerspruch erfahren.

Die Theorie der Bakterienaggressivität sagt nach Bail[237] aus, daß jeder Mikroorganismus, der sich im Tierkörper halten und vermehren, der also infizieren kann, die Eigenschaft haben müsse, die Schutzkräfte desselben lahmzulegen und von sich fernzuhalten. Diese Eigenschaft der Bakterien wird von Bail und seinen Mitarbeitern (Erben, Hoke, Hueppe & Kikuchi, Kikuchi, Prettner, Salus, Weil u. a.) auf Sekretionsprodukte der Bakterien, Aggressine, zurückgeführt, die im Tierexperiment folgende Eigenschaften aufweisen: 1. Ermöglichung der Infektion bei Anwendung untertödlicher Bakterienmengen zur Infektion. 2. Krankheitsbeschleunigung bei Anwendung tödlicher Mengen. 3. Immunisierende, wobei das Serum nur schwache oder gar keine antitoxischen und bakteriolytischen Eigenschaften aufweist. Mit Ausnahme der Diphtheriebacillen zeigen nach Bail alle bisher untersuchten Mikroorganismen auch aggressive Eigenschaften, die sich durch Tierpassage steigern lassen, also parallel zur Virulenz verlaufen. Je nach dem Grade der Aggressivität unterscheidet Bail zwischen echten Parasiten, Halbparasiten und Saprophyten. Die Wirkung der bakteriellen Aggressine beruht nach Bail auf Abhaltung der Schutzkräfte des Körpers, vor allem Fernhalten der Leukocyten. Erzeugt man durch Injektion von Aggressinen ein antiaggressives Serum, so befördert dieses andererseits die Leukocytose

und Phagocytose. Die meisten Aggressinversuche Bails und seiner Schüler sind mit sogenannten tierischen Aggressinen (durch Infektion erzeugte Pleura- und Peritoneal-Exsudate) angestellt. In Bouillonkulturen, Bakterienextrakten finden sich aber, wie Bail zugesteht, auch künstliche Aggressine (Wassermann & Citron[238]). Nach Kraus & Doerr[239] läuft die Aggressivität auch der Giftigkeit parallel, was von Bail für einzelne Fälle bestritten wird. So sollen die aggressiv wirkenden Exsudate mancher Infektionen (Hühnercholera, Milzbrand) vollkommen ungiftig sein, während die durch Diphtheriebacillen erzeugten Exsudate zwar toxisch, aber nicht aggressiv wirken. Dagegen liefern die sogenannten Halbparasiten (Dysenterie, Typhus, Staphylococcus, Cholera usw.) Exsudate, die beim Kaninchen sowohl toxisch wie aggressiv wirken, während beim Meerschweinchen nur die aggressive Wirkung hervortritt.

Diese Anschauungen Bails haben namentlich durch Sauerbeck eine sehr gründliche, auf eignen[240] und den Versuchen anderer Autoren fußende Kritik erfahren. Es darf danach als festgestellt betrachtet werden, daß 1. die Exsudate nicht nur Aggressin enthalten, sondern auch freie Rezeptoren (Wassermann & Citron[241]) und vor allem auch Gifte (Sauerbeck, l. c., und Doerr[242]), die namentlich durch Komplementbindung sicher ebenfalls infektionsbefördernd wirken können; 2. daß ein Parallelismus zwischen der Stärke der Infektionsbeförderung und der Virulenz oder Aggressivität der Bakterien, wie man ihn nach Bail erwarten sollte, nicht festgestellt ist (Sauerbeck); 3. daß es aber mit Hilfe der sterilisierten infektiösen Exsudate gelingt, höchste Grade einer nichtbakteriziden Immunität zu erzeugen in Fällen, wo Immunität bisher nicht mit Sicherheit zu erzielen war (Hühnercholera, Schweinepest etc.), also gegenüber den gefährlichsten Septikämieeregern. Nach Bail beruht die Wirkung der so erzeugten Immunität auf einer Unterdrückung der Aggressinwirkung, also positiv ausgedrückt: auf einer Ermöglichung der Phagocytose; nach Sauerbeck ist sie eine antitoxische.

Wenn man ohne vorgefaßte Meinung das ganze Arbeitsgebiet der Aggressinlehre überblickt, so kann man sagen, daß es als ein Verdienst Bails und seiner Mitarbeiter betrachtet werden muß, eine neue Art der Immunisierung gegen Septikämieerreger gefunden zu haben, daß aber in theoretischer Beziehung und für die natürliche Immunität der Gewinn eigentlich nicht viel über die schon von H. Buchner vertretene Ansicht hinausgeht, wonach die Bakterien durch ihre Stoffwechselprodukte — hinzuzufügen wäre „und ihre Leibessubstanzen" — die Schutzkräfte des Organismus lahmlegen können.

Wie kompliziert aber die Erscheinungen im Organismus sich gestalten können, das zeigen die Versuche von Pfeiffer & Friedberger[245] über die antibakteriolytischen (antagonistischen) Substanzen der Normalsera. Danach gelingt es, normales Serum durch Ausfällung mit Cholera- und Typhusbacillen so zu verändern, daß es nach Entfernung der Bakterien die Fähigkeit erworben hat, im Meerschweinchen die Bakteriolyse der Prüfungsdose der betreffenden vollvirulenten Bakterien selbst bei Anwendung eines mehrfachen Multiplums einer Immunitätseinheit des homologen Immunserums zu hemmen, so daß die Versuchstiere durch rapid fortschreitende Bakterienvermehrung zugrunde gehen, während die Kontrolltiere nach

rascher Auflösung der Bakterien am Leben bleiben. Diese Beobachtung darf um so mehr Interesse in Anspruch nehmen, als sich diese Eigenschaft der Sera auch im lebenden Tier nach intravenöser Injektion massiver Dosen entwickelt, streng spezifisch in bezug auf die Bakterien ist, durch Erwärmen auf 55—60° schwindet und, wie ohne weiteres verständlich, manche Erscheinungen der Aggressinwirkung, manche Vorgänge im Verlauf einer natürlichen Infektion zu erklären vermag.

10. Sonstige Schutzeinrichtungen des Körpers.

Nicht nur in das Blut und in die Körperorgane eingedrungene Mikroorganismen werden vernichtet, sondern schon die oberflächlichste Betrachtung muß uns zeigen, daß auch die Haut und die mit der Außenwelt direkt kommunizierenden Körperhöhlen über gewisse Schutzvorrichtungen verfügen, welche die Vermehrung von Krankheitserregern verhindern. Andernfalls wäre es bei der Ubiquität gewisser pathogener Mikroorganismen, bei der ständigen Zufuhr von Mikroorganismen durch Staub, Nahrungsmittel usw. in die Körperhöhlen, geradezu undenkbar, daß nicht öfter allgemeine Infektionsprozesse von der Haut, dem Darm aus zustande kommen oder daß nicht wenigstens öfter eine Vermehrung giftproduzierender Mikroorganismen in den betreffenden Körperhöhlen stattfindet, die nach Resorption des Giftes eine Erkrankung des Organismus herbeiführt.

Auf welche Faktoren in der Haut und in den Körperhöhlen im einzelnen die Vernichtung der eingedrungenen Krankheitserreger zurückzuführen ist, ist allerdings nicht so klarzustellen, wie bei der Abtötung der in den Blutkreislauf verschleppten Keime. Die Sekrete der Haut, der einzelnen Körperhöhlen, sowie der Inhalt der letzteren wechseln mannigfach in ihrer chemischen und biologischen Zusammensetzung. Der Gehalt an Gasen, Wasser, Salzen, Eiweißstoffen, Kohlehydraten und ungeformten Fermenten, die Reaktion sind mannigfachen Schwankungen in quantitativer Hinsicht unterworfen, und der Gehalt an Bakterien und tierischen Zellen variiert nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ. Vielleicht ist es bis zu einem gewissen Maße gerade diese Variation, welche den pathogenen Keimen die Ansiedelung und Anpassung erschwert. Sicher aber sind es nicht einzelne Faktoren, wie im Blute die Alexine und Leukocyten, die hier die maßgebende Rolle spielen, sondern das Zusammenwirken verschiedener Faktoren wird das Schicksal der oberflächlich haftenden oder in die Körperhöhlen eingedrungenen Keime bestimmen. In einzelnen Körperhöhlen, wie im Darm, auch in der Vagina, dürfte der Sauerstoffmangel schon für viele Keime ein Hindernis der Entwickelung bieten. In anderen Fällen, wie z. B. im Magen, ist durch die Reaktion des Sekretes schon einer großen Zahl von Bakterien die Vermehrung unmöglich gemacht. Beinahe in allen Körperhöhlen aber müssen die eingedrungenen Keime die Konkurrenz mit den bereits vorhandenen Mikroorganismen bestehen und der Chemismus dieser letzteren, die Stoffwechselprodukte derselben (z. B. Säurebildung) können ihnen verderblich werden.

Der Schutz der Haut, die bei den Menschen ein zwar elastisches, aber feines Gebilde darstellt, beruht vermutlich auf folgenden Faktoren:

1. Auf der Abstoßung der Zellen der Hornschicht (Sabouraud[244]). Dadurch kommt eine mechanische, sich ständig abspielende Reinigung von den oberflächlich in großer Zahl sitzenden Bakterien zustande.
2. Auf dem geringen Wassergehalt der oberflächlichen Hautschichten und der sauren Reaktion des Schweißes.

Die Wichtigkeit dieser letztgenannten Faktoren können wir aus dem Umstande erkennen, daß die wenigen, bisher bekannten krankheitserregenden Hautparasiten fast sämtlich der Gruppe der Schimmelpilze angehören, die gegen niedrigen Wassergehalt und saure Reaktion des Nährmediums nicht empfindlich sind, während die Bakterien unter solchen Bedingungen in der Regel sich nicht zu vermehren vermögen. Hat aber einmal erst eine Verletzung der Epidermis stattgefunden und sind die Bakterien in die Cutis eingedrungen, so hängt ihr Schicksal bzw. die Entstehung einer Infektion von den bereits früher erörterten allgemeinen Faktoren der natürlichen Widerstandsfähigkeit, Phagocytose, Alexin- und Leukinwirkungen, ab. Die Wichtigkeit, welche der Blutfüllungszustand des Papillarkörpers der Haut als Schutzmittel gegen Infektionen besitzt, wird deutlich durch den Umstand demonstriert, daß auf den durch Kratzen, mechanische oder chemische Behandlung von Schuppen entblößten, häufig sogar blutenden psoriatischen Plaques fast nie eine Infektion in Form von Furunculosis oder Erysipelas auftritt: die mit der Psoriasis verbundene starke Hyperämie bzw. Gefäßentwickelung im Papillarkörper scheint hier das Schutzmittel zu bilden.

Es ist ferner für den Schutz der tiefer gelegenen Hautteile daran zu erinnern, daß Gruber & Futaki (l. c.), sowie Schneider (l. c.) in der durch Stauung erzeugten Oedem-Gewebslymphe Leukine nachgewiesen haben, während die bakterizide Wirkung der Lymphe des Ductus thoracicus auf Serumalexinen beruht. Ob man allerdings die durch Stauung gewonnene Flüssigkeit direkt als Gewebslymphe ansprechen darf, muß als sehr fraglich gelten.

Für alle zu den inneren Körperhöhlen führenden Zugangswege gewährt der anatomische Bau und die chemische Tätigkeit der Schleimhäute einen gewaltigen Schutz. Soweit sie mit Wimperzellen versehen sind, kann schon die Flimmerbewegung zu einer Eliminierung der Bakterien führen, wie dies z. B. Bach[245] für die Nase festgestellt hat. Zweifellos führt aber auch die Schleimsekretion selbst zu einer Reinigung dieser Zugangswege. Eine große Masse von Bakterien wird an Staubteilchen haftend eingeatmet: der Staub regt die Schleimsekretion an und wenn die Ansammlung von Schleim eine gewisse Grenze erreicht hat, so wird er durch Hustenstöße, Räuspern, Schneuzen in der Regel entfernt bezw. verschluckt werden. Vom Staub müssen wir annehmen, daß er zum allergrößten Teile nach der Einatmung auf diesem Wege eliminiert wird. Denn sonst müßte ein Arbeiter in einer Zementfabrik, der nach Hesse[246] bei 10-stündiger Arbeitszeit jährlich 336 g des größtenteils unlöslichen Zementstaubes einatmet, nach 20 Jahren ca. 6 kg Staub in seinem Körper aufweisen. Es hindert nichts, für die Bakterien, die am Staube haften, in der Schleimeinhüllung und Schleimentfernung ein gleiches Eliminationsverfahren zu sehen. Im Magendarmtractus tritt als mechanisches Moment an die Stelle der Hustenstöße usw. der unwillkürlich arbeitende motorische Apparat mit den peristaltischen Bewegungen. Un-

zweifelhaft behindert einmal die peristaltische Bewegung die Ansiedelung der Bakterien auf den Schleimhäuten und befreit die Kotentleerung den Organismus alltäglich von einer Masse von Mikroorganismen.

In der Mundhöhle wird jedenfalls auch die von Metschnikoff betonte Abstoßung der oberflächlichen Schleimhautschichten zu der von den Chirurgen längst anerkannten großen Resistenz gegen Infektionen beitragen. Auch auf anderen Schleimhäuten dürfen wir einen derartigen Reinigungsprozeß, dessen Wichtigkeit für den Schutz der Oberhaut schon hervorgehoben wurde, annehmen, wie der häufig reiche Gehalt der Faeces, des Vaginalschleims an abgestoßenen Epithelien beweist.

Allen Schleimhäuten des Verdauungstractus gemeinsam sind ferner die lymphatischen Gewebe, die sich in Form der Mandeln, Peyerschen Plaques und Solitärfollikel des Darms darin angeordnet finden. Metschnikoff (l. c.) sieht auch hierin einen Schutzapparat, der Phagocyten produziert und dadurch Bakterien vernichtet, indem er sich dabei auf die Arbeiten von Ribbert[247], Bizzozero[248], Manfredi[249] und Ruffer[250] beruft, die in diesen lymphatischen Apparaten in Zellen eingeschlossene, (nach Manfredi) abgetötete Bakterien beobachteten. Daß die von Stöhr[251] beschriebene Auswanderung der Leukocyten aus den Mandeln ständig erfolgt und daß diese Zellen auch Bakterien einschließen, darüber kann kein Zweifel bestehen: man kann sich kaum auf einem anderen Wege leichter Beobachtungsmaterial für derartige Zelleinschlüsse verschaffen, als durch Untersuchung des Rachenschleims. Durch solche Beobachtungen ist natürlich noch nicht die Bedeutung des Phänomens für den Kampf gegen die Mikroorganismen in ihrem Umfange festgestellt.

Eine Alexinwirkung wird durch die von den Schleimhäuten bzw. dem Drüsenapparate produzierten Sekrete kaum zustande kommen. Zwar enthalten die Sekrete der Drüsen, welche sich in die Körperhöhlen entleeren, seröse Bestandteile und es ist von vornherein nicht unwahrscheinlich, daß auch sie ursprünglich einen gewissen Gehalt an Alexinen, also an labilen bakteriziden Stoffen besitzen können. Indessen dürfte die Alexinwirkung in den Sekreten, wenn überhaupt, nur eine ganz untergeordnete Rolle für den Schutz des Organismus spielen. Zum Teil ist die Reaktion der Sekrete derart, daß eine labile Alexinwirkung ausgeschlossen erscheint, z. B. im Magensafte. In anderen Fällen, z. B. in der Mundhöhle, ist die Menge der Nahrungsreste, der ständig vorhandenen Bakterien so groß, daß die Alexinwirkung, da auch saprophytische und abgetötete Bakterien, sowie Nahrungsmittel (Aleuronat), wie oben ausgeführt wurde, die Alexine zu absorbieren vermögen, hier sicher nicht von wesentlicher Bedeutung im Kampfe gegen die pathogenen Organismen sein kann und daß es jedenfalls von vielen Zufälligkeiten abhängt, ob eine derartige Schutzwirkung eintritt. Tatsächlich haben alle Angaben über die labile bakterizide Wirkung der Sekrete nur in beschränktem Maße Bestätigung gefunden, während unzweifelhaft in einigen Fällen eine thermostabile, durch die chemische Zusammensetzung der Sekrete bedingte Wirkung auf die Bakterien eintritt und andererseits auch die Sekrete, wie oben ausgeführt, vielfach zur mechanischen Entfernung der Bakterien beitragen.

So spielen für den Schutz des Auges die Tränen anscheinend eine sehr wichtige Rolle, und zwar nicht durch ihre direkt bakterizide Wirkung, sondern dadurch, daß sie die im Conjunctivalsack reichlich vorhandenen Keime fortspülen, vielleicht auch durch den Tränennasenkanal in die Nasenhöhle transportieren. Die von BERNHEIM[252] und MARTHEN[253] gefundene bakterizide Wirkung der Tränen konnten BACH[254], sowie DE BONO & FRISCO[255] nur in beschränktem Umfange bestätigen. Der Salzgehalt der Tränen ist nach BACH für die Abtötung bedeutungslos, ebensowenig ist ein Alexingehalt zu konstatieren. BACH konnte nachweisen, daß durch den Lidschlag bei intakten Tränenwegen die in den Bindehautsack künstlich implantierten Kieler Wasserbacillen schnell in die Nase abgeführt werden und sieht darin die vornehmlichste Schutzeinrichtung für das Auge.

Alle Autoren, die, wie AHLSTROEM[256] und SCHNEIDER[257] mit reinem Tränensekret operierten, haben eine bakterizide Wirkung von solchem feststellen können, während Opsonine weder von SCHNEIDER noch von ZUR NEDDEN[258] darin nachgewiesen werden konnten. Da auch das Bindehautsekret der bakteriziden und opsonierenden Eigenschaft entbehrt, so muß man unter normalen Verhältnissen den mechanischen Momenten die größte Bedeutung zuweisen, während unter pathologischen Verhältnissen (infektiöse Augenentzündungen) auch Leukine, namentlich auf den Reiz von Adstringentien hin, im Conjunctivalsekret auftreten können (SCHNEIDER [l. c.]).

Daß die Harnblase unter normalen Verhältnissen keimfrei ist, wie schon LEUBE[259] festgestellt hat, wird bei vielen Organismen wohl wesentlich durch die saure Reaktion des Urins, die der Bakterienentwickelung ungünstig ist, bewirkt. Nur unter bestimmten Bedingungen d. h. vor allem bei Harnstauung (ROVSING[260], SCHNITZLER[261]) können sich hier Mikroorganismen etablieren, die wahrscheinlich durch künstliche Eingriffe oder von der Harnröhre bei Lähmung des Sphinkter (LEUBE) eingeschleppt werden. Daraus, daß auch bei Tieren mit ammoniakalischem Urin die Blase keimfrei ist, dürfen wir schließen, daß noch ein anderer Faktor als die Reaktion des Urins hierfür maßgebend ist. Nach PREOBRAJENSKY[262] ist es das mechanische Moment der Harnentleerung, das hier eine Rolle spielt. Auch für den Schutz der Urethra dürfte die Harndurchspülung ganz wesentlich in Betracht kommen*).

Für den Nasenschleim sind bakterizide Wirkungen nur von WURTZ & LERMOYEZ[263] angegeben worden, während THOMSON & HEWLETT[264] lediglich eine entwickelungshemmende Wirkung festzustellen vermochten, wohl aber die Tatsache, daß sich die Nasenhöhle auch von künstlich eingeführten Mikroorganismen (Prodigiosus) überraschend schnell reinigt. Der Schleim dürfte also auch hier nur die Rolle eines Vehikels spielen.

Jedenfalls ist aber der Schutz, der den tieferen Luftwegen und Lungen durch die Nasen-, Rachen- und Mundhöhle geboten wird, ein sehr ausgedehnter. HILDEBRANDT[265] konnte nachweisen, daß dieser Schutz nur bei ganz exzessiver Verunreinigung der Luft versagt. Unter Umständen aber können, wie aus den Erfahrungen über die

*) Es wäre sehr wünschenswert, daß in den Belehrungen über die Prophylaxe der Gonorrhöe mehr auf den wirksamen Schutz hingewiesen würde, den eine unmittelbar nach dem Coitus erfolgende, stoßweise Harnentleerung den Männern gewährt.

Haderkrankheit und BUCHNERS[266] Inhalationsversuchen mit Milzbrand hervorgeht, Infektionserreger durch die intakte Lungenoberfläche hindurchtreten und infizierend wirken. BUCHNERS Milzbrandinhalationsversuche sind zwar von GRAMATSCHIKOFF[267] und HILDEBRANDT (l. c.) nicht bestätigt worden. Allein auch HILDEBRANDT muß zugeben, daß die Bakterien der Kaninchenseptikämie das Lungengewebe zu durchdringen und zu infizieren vermochten. Die Experimente BUCHNERS sind mit den letztgenannten schon aus Gründen der Quantität nicht vergleichbar; es wird wesentlich auf die Zahl der eingeführten Bakterien ankommen, ob ein positives Resultat erreicht wird oder nicht. Jedenfalls setzt auch das Lungengewebe selbst dem Eindringen der Bakterien einen großen Widerstand entgegen, wie u. a. auch neuere Untersuchungen von RONZANI[268] beweisen.

Ob auch hier die Phagocytose, wie METSCHNIKOFF mit TSCHISTOWITSCH[269] annimmt, von entscheidender Bedeutung ist, darf nach den Untersuchungen HILDEBRANDTS und GRAMATSCHIKOFFS bezweifelt werden. GRAMATSCHIKOFF beobachtete, daß die degenerierten Milzbrandbacillen nach der Inhalation fast alle außerhalb von Zellen, aber meist in den Alveolarwänden lagen. HILDEBRANDT fand die Aspergillussporen in „Staubzellen", die er aber nicht als Makrophagen, sondern als Abkömmlinge der Epithelzellen ansieht.

Im Speichel konnte HUGENSCHMIDT[270] im Gegensatz zu SANARELLI[271] keine ausgesprochenen bakteriziden Wirkungen nachweisen, jedenfalls nicht solche, die durch Erhitzen auf 55—60° verloren gehen und auch der geringe Gehalt des Speichels an Rhodankalium, das übrigens nach NENCKIS Befunden auch im Magensaft nachweisbar ist, kann keinen antiseptischen Effekt ausüben. Nach HUGENSCHMIDT wirkt aber der Speichel stark chemotaktisch und in der Phagocytose ist nach diesem Autor das Hauptmoment für die Verteidigung der Mundhöhle gegeben.

Die abtötende Wirkung des Magensaftes auf die meisten Mikroorganismen scheint hauptsächlich durch seinen Salzsäuregehalt, weniger durch seinen Gehalt an Pepsin und Alexinen begründet. LONDON[272] konnte zwar auch nach Neutralisation des Magensaftes noch eine bakterizide Wirkung beobachten, die aber nicht in allen Fällen durch einstündiges Erwärmen auf 55° aufgehoben wurde. Da das Pepsin auf Nukleine, wie schon MIESCHER[273] dargetan hat, fast keine verdauende Wirkung ausübt, so erscheint auch eine eingreifende Wirkung auf die Bakterienleibessubstanzen sehr wenig wahrscheinlich. So ist es verständlicher, daß, wie STRAUSS & WURTZ[274] festgestellt haben, die abtötende Wirkung des Magensaftes im Reagenzglas seinem Salzsäuregehalt parallel läuft.

Im lebenden Organismus kann sich der Prozeß anscheinend aber doch anders abspielen; denn sonst könnten Typhus- und Cholerabakterien nicht in den Darm vom Magen aus eindringen. Es ist wohl nicht immer nötig, hier als disponierende Ursache eine Aciditätsverminderung anzunehmen, sondern es ist sehr wohl denkbar, daß, namentlich bei starker motorischer Funktion des Magens, von Speisen oder Schleim umhüllte Bakterien unversehrt den Magen passieren: auch die Ingesta sind ja von Pepsin nicht vollständig verdaut, wenn sie in den Dünndarm eintreten. Jedenfalls besitzt aber der Magensaft, wenn auch keine abtötende, so doch eine hemmende Wirkung auf die Bakterien, wie wir schon daraus entnehmen können, daß nach

Miller[275] nur gewisse, säurefeste Arten sich im Magen halten können.

Für die Vorgänge im Darmkanal können wir weder in der bakteriziden Wirkung der Verdauungssekrete noch in der Phagocytose eine genügende Erklärung finden. So besitzt die vielfach als antiseptisch wirkend betrachtete Galle nach Talma[276] auf Coli-, Typhus-, Diphtheriebacillen nur einen entwickelungshemmenden Einfluß, der übrigens für die Typhusbacillen nach den Untersuchungen von Forster[277] und seinen Schülern über die Persistenz der Typhusbacillen in der Gallenblase, nach der Einführung der Rindergalle als elektiven Nährboden für Typhusbacillen negiert werden muß. Nach Neufeld, Grixoni[278] u. a. werden Pneumokokken von frischer Galle aufgelöst und nach Vincent[279] und Padora[280] die Gifte der im Darminhalt wuchernden Bakterien durch Galle antitoxisch beeinflußt.

Die Wichtigkeit der peristaltischen Bewegung für die Reinigung des Darmkanals von Mikroorganismen wurde schon hervorgehoben. Aber auch dieser Faktor ist nicht ausreichend, um z. B., wie Metschnikoff (l. c.) hervorhebt, zu erklären, daß hochvirulente Milzbrandbacillen im Darmkanal von Meerschweinchen und Mäusen zugrunde gehen, ebenso nach Schütz[281] direkt in den Dünndarm eingeführte Mengen von Vibrio Gamaleia, Vibrio Metschnikoff, Pyocyaneus in den Faeces nicht mehr nachweisbar sind.

Als Ursache des Zugrundegehens konnte Schütz die Tätigkeit der intakten lebensfrischen Epithelzellen der Darmschleimhaut nachweisen, was auch mit den Beobachtungen von Rolly & Liebermeister[282] gut übereinstimmt, die den Dünndarm des Kaninchens sehr bakterienarm, aber weder die Galle, noch das Pankreassekret oder den Darmsaft bakterizid fanden. Wird die Dünndarmschleimhaut geschädigt, so ist nach R. & L. eine enorme Vermehrung der im Darm vorhandenen Bakterien zu beobachten, Tatsachen, die allerdings in einem Widerspruch zu den Befunden Uffenheimers[283] stehen, wonach der Gehalt an Alexin im Serum eines Individiums in letzter Linie darüber entscheidet, ob Bakterien durch die Wandungen seines Magendarmkanals hindurch in die Blutbahn übergehen. Daß die Wirkung der Darmfermente auf die Bakterien keine sehr energische sein kann, ist schon dadurch erklärt, daß Darm- und Pankreassaft erst sehr allmählich eine Spaltung von Nukleinen hervorbringen (Popoff[284]) und es erscheint auch nicht ganz ausgeschlossen, daß die Bakterien, soweit sie Darmschmarotzer sind, durch antifermentative Wirkungen ihrer Inhaltssubstanzen, wie dies Weinland[285] bei den Tänien beobachtet hat, der verdauenden Wirkung der Fermente entzogen sind.

Die Undurchlässigkeit des normalen Darmkanals für Bakterien bei erwachsenen Individuen wird wohl jetzt allgemein zugestanden, nachdem die Frage im Anschluß an die Behringsche Hypothese über die intestinale Entstehung der Tuberkulose experimentell nach den verschiedensten Richtungen hin bearbeitet worden ist. Dagegen ist nach Uffenheimer[286] der Intestinaltraktus der neugeborenen Meerschweinchen für Tuberkelbacillen (nicht für andere Arten) durchgängig, nach Ficker[287] bei neugeborenen Kaninchen auch für andere Keime. Hunger (Ficker[288]) und Durst (Holle[289]) begünstigen den Durchtritt. Im übrigen scheinen bei diesbezüglichen Versuchen eine große Reihe von Fehlerquellen möglich zu sein

(Uffenheimer[290] und Dieterlen[291]), die nicht immer die genügende Berücksichtigung erfahren haben dürften (Aufwärtswandern der Keime im Intestinaltraktus).

Jedenfalls müssen wir daran festhalten, daß ja im ganzen Verdauungstraktus, von der Mundhöhle abwärts, große Mengen nicht pathogener Bakterien vorhanden sind, daher die Bedingungen für das Bakterienwachstum im allgemeinen gegeben sein müssen und eine antibakterielle Wirkung der Sekrete kaum eine wesentliche Rolle auch gegenüber den pathogenen, die vielfach widerstandsfähiger sind, spielen kann. Aber gerade die ständige Anwesenheit so zahlreicher nicht pathogener Mikroorganismen im Darmkanal, über deren rege chemische Tätigkeit uns namentlich die Untersuchungen von Nencki, Macfadyen und Sieber[292] Aufschluß gebracht haben, ist es vermutlich, die den eindringenden pathogenen Bakterien die Möglichkeit ihrer Entwickelung in den meisten Fällen raubt. So wenig ersprießlich diese Tätigkeit der Saprophyten für die Ernährung des tierischen Organismus sein mag — tritt doch auch der jetzt so gefürchtete Alkohol in nicht unbeträchtlichen Mengen unter den von ihnen gebildeten Spaltungsprodukten auf — so nützlich kann sie für den Schutz des Darmkanals infektiösen Mikroorganismen gegenüber werden. Ein ausgiebiges Studium der Symbiosefrage, deren nähere Erörterung nicht in den Rahmen dieses Kapitels gehört, würde zweifellos auch in epidemiologischer Hinsicht — es sei hier nur auf die zur Erklärung des Grundwassereinflusses von Buchner herangezogene diblastische Theorie Nägelis verwiesen — wertvolle Aufschlüsse liefern; sie ist von den älteren Forschern (Henle, Roser, Biermer) mehr gewürdigt worden wie von der jüngeren Schule, die über dem Arbeiten mit Reinkulturen vielfach vergessen hat, daß dieser Begriff eigentlich nur im Laboratorium zu Recht besteht. Aber gerade die zeitlichen und individuellen Schwankungen in der Flora und Fauna des Darmkanales erschweren die Lösung des Problems in hohem Grade. Nichtsdestoweniger liegen schon einige Tatsachen vor, welche für den begünstigenden oder antagonistischen Einfluß gewisser Darmsaprophyten auf pathogene Bakterien sprechen. So hat Nencki[293] schon betont, daß die Cholerainfektion jedenfalls begünstigt, wenn nicht überhaupt erst ermöglicht werde durch die gleichzeitige Anwesenheit des von Blachstein & Schubenko[294] im Cholerastuhl gefundenen Bacillus Caspicus. Fermi & Salto[295] haben die nach Species und Individuen verschieden große Empfänglichkeit der Versuchstiere für Cholera zum Teil auf die verschieden starke antagonistische Wirkung des jeweils im Darm vorhandenen Bacterium coli zurückgeführt. Kohlbrugge[296] sieht in dem Coecum die Brutstätte des Bacterium coli, dessen Bedeutung für den Konkurrenzkampf mit pathogenen Bakterien er hervorhebt. Nach ihm ist der leere Dünndarm immer steril, namentlich aber vom Processus vermiformis aus dringen immer wieder Colibakterien ein. Metschnikoff[297] konnte zeigen, daß ganz junge und mit Muttermilch ernährte Kaninchen für Infektion mit Vibrionen per os empfänglich sind, aber sofort resistent werden, wenn sie zur Pflanzennahrung übergehen und damit andere Mikroorganismen sich im Darme ansiedeln, was von Wiener[298] u. a. auch für junge Katzen bestätigt wurde. Auch cholerabegünstigende Arten hatte Metschnikoff[299] schon festgestellt, während er bezüglich der cholerahemmenden Bakterienspecies nicht zu abschließenden Ergebnissen gelangte. Alle diese

Tatsachen lassen die Wichtigkeit der saprophytischen Bakterien für den Schutz des Verdauungskanals deutlich hervortreten und es wahrscheinlich erscheinen, daß auch schon in der Mundhöhle ein ähnlicher Kampf sich abspielt. Der antagonistische oder begünstigende Einfluß der Saprophyten auf die pathogenen Arten ist vermutlich in ihren Stoffwechselprodukten begründet, wenn wir aus Versuchen mit Mischkulturen einen Schluß ziehen dürfen, was in Anbetracht der Resorption usw. nicht immer berechtigt ist.

Für die Existenz solcher antagonistisch wirkender Stoffe — Hemmungsstoffe in den Faeces — haben Conradi & Kurpjuweit[300] die Beweise zu erbringen versucht, die aber von Manteufel[301] und Passini[302] nicht bestätigt werden konnten, während Moro & Murath[303] im Säuglingsstuhl solche Stoffe festgestellt zu haben glauben, die vor allem durch das Bacterium coli gebildet sein sollen.

Jedenfalls muß aber auch die Zusammensetzung des Darminhalts von Wichtigkeit sein, da diese als Nähr- und Rohmaterial natürlich auch die Ernährung der Bakterien, die Art ihrer Produktion, die Menge der gelieferten Produkte beeinflussen muß. Auf diesen Punkt wird vielleicht noch zu wenig Gewicht gelegt. Der unzweifelhafte Zusammenhang (auch nach den eigenen Beobachtungen des Verfassers), in dem häufig Choleraerkrankungen mit dem übermäßigen Genusse roher Vegetabilien (Wassermelonen, Gurken usw.) stehen, ist sicher nicht durch direkte Einführung von Infektionserregern, die am Obst usw. haften, zu erklären, — denn erfahrungsgemäß wirkt gerade nur das Uebermaß so schädlich, — sondern wohl viel eher dadurch, daß hier die Zusammensetzung des Darminhaltes plötzlich in einer Weise chemisch und biologisch geändert wird, welche die Vegetation eindringender oder schon eingedrungener Cholerakeime oder begünstigender Arten erleichtert.

Der Einfluß psychischer Einflüsse auf die Verdauungsvorgänge und damit auf die Entstehung von intestinalen Infektionen, auf den schon in den einleitenden Bemerkungen hingewiesen wurde, sei hier in diesem Zusammenhange nur noch einmal hervorgehoben.

Auch für die Erklärung der Vorgänge in der Scheide und dem Uterus wird man die Wirkung der saprophytischen Bakterien immer berücksichtigen müssen, wenngleich sie hier für den Schutz des Organismus nicht so wesentlich in Betracht zu kommen scheinen, wie im Darmkanal. Es ist namentlich die Frage der Selbstinfektion der Schwangeren gewesen, die hier zu einem Studium der Schutzeinrichtungen des Organismus geführt hat. Die Untersuchungen von Krönig & Menge[304] an Schwangeren und Wöchnerinnen haben dargelegt, daß die menschliche Scheide selbst von künstlich eingeführten Strepto- und Staphylokokken sich innerhalb 1—2 Tagen zu reinigen vermag (was Cahanescu[305] allerdings für Stuten, Hündinnen, Kaninchen und Meerschweinchen nicht bestätigen konnte). Diese Wirkung kann nicht auf den Säuregehalt (Milchsäure) der Sekrete und die antagonistisch wirkenden Scheidenbakterien allein bezogen werden, wie Doederlein[306] annimmt, sondern muß nach Krönig & Menge einer ganzen Reihe von Faktoren zugeschrieben werden: den gewöhnlichen Scheidenbakterien der verschiedensten Art, deren Stoffwechselprodukten, dem Säuregehalt, dem Gewebssaft, der Phagocytose und dem Sauerstoffmangel. Andererseits scheint die Phagocytose, die Cahanescu als einzige Reaktion betrachtet, keine für den menschlichen

Organismus ausschlaggebende Bedeutung zu besitzen, weil nach Krönig auch Vaginalsekret, in dem die Leukocyten durch Gefrieren abgetötet sind, keimvernichtend wirkt, während Cahanescu den Vaginalschleim der Stute nicht bakterizid wirkend fand. Die keimtötende Wirkung des reinen Cervikalschleimes ist von Walthard[307] festgestellt worden.

Während nach dem bisher Gesagten die Verdauungssekrete im Kampfe gegen die lebenden Bakterien nur eine untergeordnete Rolle spielen, scheinen sie um so wirksamer gegen die von den Bakterien gebildeten Gifte zu sein. Namentlich ist durch die Untersuchungen von Nencki, Sieber und Schumow-Simanowsky[308] festgestellt, daß Magen- und Pankreassaft Diphtherie- und Tetanusgift zerstören. Da auch neutralisierter Magensaft das Gift zerstört, so könnte hier das Pepsin, wie schon Gamaleïa[309] angenommen hat, das wirksame Prinzip sein, dem übrigens das Trypsin an giftzerstörender Kraft überlegen ist. Auch die Galle vernichtet nicht nur Diphtherie-, sondern auch Tetanus- und Schlangengift (Fraser[310], Phisalix[311], Calmette[312]). Das letztere Toxin wird nach Wehrmann[313] auch vom Ptyalin des menschlichen Speichels zerstört. Dagegen hat van Ermengem[314] im Einklange mit den klinischen Erfahrungen feststellen können, daß das Botulismusgift von den Verdauungsfermenten nicht angegriffen wird. Sicherlich wird auch die Bakterienflora des Darmes zur Giftzerstörung beitragen: Metschnikoff[315] konnte zeigen, daß eine Reihe von Bakterienspecies sich in Tetanusbouillon entwickeln und das Gift zerstören kann, was von Charrin & Mangin[316] bestätigt wurde. Bemerkt sei noch, daß diese giftzerstörende Wirkung der Verdauungssäfte und Bakterien nicht etwa mit einer Antitoxinbildung verbunden ist.

Ob mit der Muttermilch bakterizide Stoffe übertragen werden und der natürlichen Immunität des Säuglings zu gute kommen, ist noch eine heiß umstrittene Frage. Während Pfaundler[317], Moro und ihre Schüler die Existenz von hämolytischen und bakteriziden Komplementen in der Milch, für artgleiche Komplemente auch den Uebergang in den kindlichen Organismus annehmen und eine große Bedeutung dieser Erscheinung für die Ernährung des Kindes folgern (Tropholyse), wird von anderen Beobachtern höchstens die Existenz eines hämolytischen Komplements in der Milch zugegeben (Koch[318]), diejenige des bakteriziden aber ebenso, wie die Ernährungstheorie von Pfaundler zurückgewiesen (Noeggerath[319] und seine Mitarbeiter). Daß in der Milch bakterizide Substanzen vorkommen, die namentlich auf die in die Milch gelangten Bakterien (Coli, acidi lactici etc.) wirken, erscheint durch die Untersuchungen von Koning[320] erwiesen. Welcher Natur aber diese Substanzen sind, ob sie mit Alexinen oder Komplementen identisch sind, ob sie den Darmkanal des Säuglings passieren können, das sind Fragen, die wir noch als so wenig gelöst bezeichnen dürfen, daß uns die ernährungstheoretischen Darlegungen Pfaundlers immerhin noch als etwas verfrüht erscheinen müssen.

11. Schwankungen der natürlichen Widerstandsfähigkeit.

Die bisherigen Ausführungen über die Bedeutung der Schutzstoffe für die natürliche Widerstandsfähigkeit lassen schon erkennen, daß dieselbe gewissen Schwankungen unterworfen sein muß. Die Phago-

cytose ist eine Erscheinung, die nur auf bestimmte Reize hin eintritt — mag es sich um Nahrungsaufnahme oder um eingedrungene Mikroorganismen handeln. Der Alexingehalt ist, wie man sich leicht, namentlich durch bakterizide Versuche mit Menschenblut überzeugen kann, innerhalb weiter Grenzen schwankend (s. z. B. TROMMSDORFF[321]), selbst wenn zur Prüfung die gleiche Bakterienart benützt und selbst wenn das Blut desselben Individuums zu verschiedenen Zeiten untersucht wird, während für das hämolytische Komplement BACKMANN & JACOBAEUS[322] allerdings einen beinahe konstanten Gehalt beim gleichen Individuum nachwiesen. Bei der Labilität der Alexine, die nur wenige Stunden bei einer Temperatur von 37° haltbar sind, muß ein fortwährendes Zugrundegehen und ebenso eine fortwährende Regeneration stattfinden, wobei Untergang und Neubildung in ihrer Größe selbstverständlich nicht immer parallel zu verlaufen brauchen.

Auch die tägliche Erfahrung lehrt uns, daß solche Schwankungen in der natürlichen Resistenz vorhanden sein müssen. Wir sehen, daß soziale Einflüsse, wie ungesunde Wohnung, ungenügende Ernährung, psychische Einwirkungen, wie Kummer und Sorgen die Entstehung von Infektionen auch bei Personen mit ursprünglich kräftiger Konstitution begünstigen und daß namentlich die erstgenannten Faktoren der Ausbreitung von epidemischen Krankheiten Vorschub leisten. Die oft zu beobachtende Tatsache, daß starke psychische Einflüsse die Entstehung von akuten Magen-Darmerkrankungen begünstigen, läßt uns einen derartigen Einfluß besonders deutlich erkennen. Durch eine solche Betrachtungsweise werden die Schwankungen der natürlichen Resistenz bei ein und demselben Indivuum verständlich. Daß bei verschiedenen Individuen der höheren Tierklassen die Größe der Resistenz gegenüber ein- und demselben Infektionserreger nicht die gleiche zu sein pflegt, ist schon eingangs erörtert worden.

Die unter bestimmten natürlichen Verhältnissen vorkommenden Schwankungen in der natürlichen Widerstandsfähigkeit, vor allem im Alexingehalt, sind nicht sicher festgestellt. Die Schwankungen, die durch psychische Einflüsse usw. bedingt sind, dürften ihrer Intensität nach so geringe sein, daß sie der Untersuchung nicht zugänglich sind. Die nach SCHÜTZE & SCHELLER[323] rasch eintretende Regeneration der Komplemente gestaltet die Feststellung noch schwieriger. Dagegen haben wir eine Reihe von experimentellen Untersuchungen, in denen künstlich teils eine Steigerung, teils eine Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit herbeigeführt wurde. Die Aufmerksamkeit der Untersucher mußte sich dabei naturgemäß auf alle diejenigen Punkte lenken, die wir eben als Grundlagen der natürlichen Immunität kennen gelernt haben, also vor allem auf die Alexinwirkung und die Phagocytose bzw. die von den Leukocyten und Blutplättchen abgegebenen bakteriziden Stoffe. Es ist aber, wie TROMMSDORFF[324] hervorhebt, noch ein anderes Moment zu beachten, das für die Resistenz des infizierten Organismus und damit für den Verlauf einer Infektion von entscheidender Bedeutung ist, nämlich die Promptheit, mit welcher der Organismus nach erfolgter Infektion spezifische Antikörper zu bilden vermag. Ist auch der Anstoß dazu schon eine Erscheinung, die wir als zur erworbenen Immunität gehörig betrachten müssen, so ist doch die Fähigkeit zur Antikörperbildung eine Teilerscheinung der natürlichen Immunität

und zweifellos für den Ablauf der Infektion von großer Wichtigkeit.

A. Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit.

Schon in den einleitenden Bemerkungen zu diesem Kapitel wurde darauf hingewiesen, daß wir den sozialen Einflüssen eine besondere Wichtigkeit für die Entstehung von Infektionskrankheiten, insbesondere für die Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit zusprechen müssen.

Es ist nur natürlich, daß sich die Aufmerksamkeit hier auf die Faktoren „Luft und Ernährung" gerichtet hat. So klar bewiesen der Einfluß einer Wohnung mit schlechter Luft, einer Unterernährung durch die tägliche Erfahrung erscheint, die experimentelle Aufklärung der Vorgänge läßt doch noch zu wünschen übrig.

Den Einfluß der Luft hat Bergey[325] dadurch zu studieren versucht, daß er mit stark abgeschwächten Kulturen von Milzbrand und Tuberkulose geimpfte Tiere eine vielfach geatmete (Brown-Séquard) oder künstlich mit CO_2 beladene Luft atmen ließ (1 Monat hindurch). Beim Milzbrand zeigte sich gar kein Unterschied in der Resistenz zwischen den so behandelten und den Kontrolltieren, bei der Tuberkulose starben die behandelten Tiere früher, was vielleicht auch auf veränderte Nahrung zu beziehen ist. Alessi[326] ließ Tiere Gase aus Abzugsgräben atmen, die dadurch im Gegensatz zu Kontrolltieren der Wirkung von abgeschwächten Typhus- und Colibacillen zugänglich wurden.

Bezüglich der Ernährung ist als eine interessante, aber auch viel bestrittene (s. o.) Beobachtung diejenige von Moro[327] zu verzeichnen, daß das Serum von Brustkindern stärker bakterizid und hämolytisch wirkt, als das von künstlich genährten. Experimentell haben Canalis & Mopurgo[328] zwar nachgewiesen, daß namentlich die gegen Milzbrand refraktären Tauben durch Hungern für die Infektion empfänglich werden — allein Baumgarten weist mit Recht auf Czaplewkis und Metschnikoffs Beobachtungen hin, nach denen der Immunitätsgrad der Tauben gegen Milzbrand nach Rasse und Alter sehr wechselt. Gärtner[329] und Pawlowsky[330] konnten die Resistenz von Kaninchen für Staphylokokken, P. Th. Müller für Typhusbacillen durch Hunger herabsetzen. Die vorliegenden Versuche an infizierten und hungernden Tieren, auch die Castellinis[331], gestatten jedenfalls keine weitgehenden Schlüsse. — Ueber den Alexingehalt im Blute hungernder oder unterernährter Tauben und Kaninchen berichtet London[332], ebenso wie Bakunin & Boccardi[333], daß er sich stark vermindere oder ganz verschwinde. Während Lüdke bei hungernden Kaninchen nur eine nicht regelmäßige Abnahme des hämolytischen Komplements konstatierte, wurde in Trommsdorffs (l. c.) Versuchen an Meerschweinchen der Prozeß der Phagocytose und der extracellulären, intraperitonealen Lysis injizierter fremder Blutkörperchen, die spezifisch präpariert waren, durch Hunger herabgesetzt und auch die Bildung spezifischer Ambozeptoren durch Hunger gehemmt. Meltzer & Norris[334] fanden die bakterizide Aktion des Hundeblutes auf Typhusbacillen im Hunger nicht herabgesetzt, und ebensowenig Rosatzin[335] die Wirkung auf Milzbrandbacillen. Wenn auch Versuche wie die Londons, Trommsdorffs usw. zu Recht bestehen dürften, so ist die Veränderung des Gesamtstoffwechsels im Hungerzustande

doch eine so gewaltige, daß man die verminderte Widerstandsfähigkeit gerade in diesem Falle nicht einfach mit der verminderten bakteriziden Aktion des Blutes identifizieren kann. Interessant ist die Beobachtung von JOSUÉ & ROGER[336], daß nach vorausgegangener Inanition infizierte und dann wieder gut ernährte Tiere sich sogar widerstandsfähiger erweisen, was auf die während der Inanition stattfindende reichliche Zellenproliferation im Knochenmark zurückgeführt wird. TEISSIER & GUINARD fanden Hunde auch im ausgesprochenen Hungerzustande erheblich widerstandsfähiger als normale Tiere.

Noch weniger ist in experimenteller Beziehung über die Wirkung von Ernährungsstörungen auf die natürliche Widerstandsfähigkeit bekannt. Die ärztliche Erfahrung hat seit langem gelehrt, daß beim Diabetes mellitus im vorgeschrittenen Stadium eine ausgesprochene Neigung zu Lungentuberkulose und septischen Prozessen bestehen kann. Die Versuche LEOS[337], der diese Frage durch experimentell erzeugten Phloridzindiabetes zu klären suchte und dadurch die Unempfänglichkeit der weißen Mäuse für Rotz aufheben konnte, sowie von PREISZ[338], der auf gleiche Weise die Intensität der Tuberkulose bei Meerschweinchen steigern konnte, gaben wohl einen Anhaltspunkt, aber keine definitive Klärung insofern, als hier neben der Zuckerbildung auch andere giftige Wirkungen des Phloridzins eine Rolle spielen können. Den gleichen Einwand muß man gegen die Untersuchungen von BUJWID[339] erheben, der durch Pankreasexstirpation bei Hunden — die bei diesen Tieren seltenen — Eiterungen erzeugen konnte: auch hier handelt es sich um einen Eingriff, der sicherlich nicht nur künstlichen Diabetes im Körper hervorruft. Die Angaben von CALABRESE & PANSINI[340], daß ein geringer Traubenzuckerzusatz zum Blutserum dessen bakterizide Wirkung wesentlich beeinträchtigt, ist bis jetzt nirgends bestätigt worden. Beachtung verdienen die Angaben LÖWENSTEINS[341] über die verminderte bakterizide Wirkung des Diabetikerserums, wenngleich sie von TROMMSDORFF[342] in einem Falle nicht bestätigt werden konnten, und zwar mit Rücksicht darauf, daß DA COSTA & BEARDSLEY[343] in einer großen Zahl von Diabetesfällen auch den opsonischen Index gegen Strepto-, Staphylokokken und Tuberkelbacillen stark vermindert fanden. Wenn, worauf die Versuche von FODOR hinweisen und wie LONDON durch längere Darreichung kleiner Dosen von Salzsäure bewiesen hat, eine Herabsetzung der Blutalkaleszenz zu einer Verminderung der bakteriziden Wirkung des Blutserums führt, so könnte dieses Moment zur Erklärung der geringen Widerstandsfähigkeit der Diabetiker gegen Infektionen herangezogen werden: denn namentlich in den letzten Stadien des Diabetes sinkt durch Säurevergiftung (Oxybuttersäure etc.) nach MAGNUS-LEVY[344] der Alkaleszenzgehalt des Blutes ganz wesentlich. Nach DA COSTA und BEARDSLEY (l. c.) soll auch der opsonische Index gerade im Stadium der Acidose ganz besonders stark sinken.

Für die perniziöse Anämie ist von PAROU & LAUBRY[345], für Myxödemkranke von MARBE[346], der auch nach Exstirpation der Schilddrüse die gleiche Erscheinung fand, ein Sinken der Phagocytose und des opsonischen Index festgestellt worden: die Erscheinung soll durch Thyreoideafütterung der Kranken rückgängig werden.

Die bekannte Resistenzverminderung während der Schwangerschaft konnte von LÖFFLER[347] auch für Ratten, von HERRMANN &

Hartl[348] bei der Lungentuberkulose der Meerschweinchen nachgewiesen werden.

Ueber die Beziehungen nervöser Erkrankungen, die so häufig in trophischen Störungen ihren Ausdruck finden, zur natürlichen Widerstandsfähigkeit ist wenig Sicheres festgestellt. Die Neigung der Paralytiker zu phlegmonösen Prozessen führt Idelsohn[349] auf die mangelnde oder herabgesetzte bakterizide Wirkung des Blutes zurück: unter 32 Fällen war das Blut in 15 völlig wirkungslos gegen Staphylokokken; 9mal war die Wirkung im Vergleich zu normalen oder nichtparalytischen Individuen herabgesetzt, nur 8mal war eine solche deutlich vorhanden. Man wird Jolly beistimmen müssen, der, von der Anschauung ausgehend, die nur mangelhaft mögliche Pflege der Paralytiker verschulde die septischen Prozesse, eine größere Versuchsreihe zur Bestätigung der Idelsohnschen Beobachtungen fordert. Im Tierexperiment konnte Drago[350] nachweisen, daß die Durchtrennung des Rückenmarks im Lumbodorsalteil bei Hunden die normale Unempfindlichkeit für Anthrax- und Coliinfektionen bedeutend herabsetzt und dem Serum der Tiere die bakterizide Wirkung gegen Bact. coli nimmt. Interessant ist, daß auch Drago als wesentliche Faktoren für diesen Vorgang die nach der Durchtrennung des Rückenmarks eintretende Herabsetzung der Blutalkaleszenz und Hypothermie ansieht. Sawtschenko[351] konnte durch die gleiche Operation, London (l. c.) durch längere Reizung des freigelegten und unterbundenen Ischiadicus eine Verminderung der bakteriziden Wirkungen des Blutserums erzielen. Keine sehr große Beweiskraft für diese Frage kann man den Experimenten Cenis[352] zusprechen, der Kreatin, Chloral, Bromkali, Kokain lokal auf die Hirnrinde applizierte und diese letztere elektrisch reizte und darnach bei Tauben und Kaninchen nach Anwendung deprimierender Mittel (Chloral, Bromkali usw.) eine höhere Empfänglichkeit für Infektionen, bei Hunden und Kaninchen auch ein Sinken der bakteriziden Wirkung des Blutes beobachtet haben will. Derartige Eingriffe sind zu roh und vielseitig wirkend. Hat doch Melkich[353] schon nach geringen Eingriffen an der Bauchhöhle, sowie nach Einführung verschiedener chemischer Agentien in dieselbe ein temporäres Absinken des Alexingehaltes feststellen können. Aus dem gleichen Grunde kann man auch wenig aus den Versuchen Londons[354] schließen, der Tauben durch Abtragung der Großhirnrinde für Milzbrand empfänglich machte.

Für die Muskelermüdung haben Charrin & Roger[355] schon 1890 durch Versuche an Tieren, die sich in einer rotierenden Trommel befanden, einen begünstigenden Einfluß auf die Infektion der weißen Ratten mit Milzbrand und Rauschbrand nachgewiesen. Ceni[356] will bei Schafen und Hunden im Vergleich zu möglichst gleichartigen Kontrolltieren nach kurzdauernder Muskelanstrengung eine Abnahme der bakteriziden Wirkung des Blutes auf Typhus- und Milzbrandbacillen gefunden haben, die er mit der Blutalkaleszenz in Beziehungen zu bringen sucht. Dabei sei bemerkt, daß nach Cohnstein[357], Wetzel[358] u. a. auch die Muskelarbeit eine Herabsetzung der Blutalkaleszenz zur Folge hat. Trommsdorff (l. c.) sah sowohl die Phagocytose, wie die Bildung von Schutzstoffen bei ermüdeten Tieren sinken, Ellet[359] sowie Bayly[360] beobachteten eine Verminderung des opsonischen Index beim ermüdeten Menschen. Nach Ficker[361] steigt die Durchlässigkeit des Darmes für Bakterien bei

künstlich ermüdeten Hunden, nach Ronzani[362] sinkt die bakterizide Lungenfunktion durch Ermüdung.

Die unzweifelhafte Schädigung der natürlichen Widerstandskraft durch Erkältungen ist experimentell wenigstens etwas geklärt worden. Nach älteren Versuchen von Pasteur & Joubert[363], sowie von Wagner[364] und Trapeznikoff[365] gelingt es, durch Abkühlung für Milzbrand unempfängliche Tiere (z. B. Hühner) empfänglich zu machen. Fischl[366] konnte bei Kaninchen auf die gleiche Weise tödlich verlaufende Septikämien erzielen. Auch Rovighi[367], sowie Löwy & Richter[368] erreichten ähnliche Resultate bei Kanincheninfektionen. Im Widerspruch damit stehen aber die Versuchsergebnisse von Pawlowsky[369], der bei Meerschweinchen keine Infektionsbegünstigung (Staphylokokkenversuche) feststellen konnte, und von Ibba[370], dem es nicht gelang, Tauben durch Ueberhitzung oder Abkühlung für Milzbrand empfänglich zu machen.

An nur rasierten, rasierten und abgekühlten, sowie an einfach abgekühlten Tieren konnte Lode[371] feststellen, daß die so behandelten Tiere künstlichen Infektionen leichter unterliegen als normale Tiere. Ein Zusammenhang mit der bakteriziden Wirkung des Blutes ließ sich nicht feststellen. Lode betrachtet die Herabsetzung der Eigenwärme als Hauptfaktor für die Schädigung des Organismus und glaubt, daß in manchen Fällen auch reflektorisch durch den Kältereiz ausgelöste Veränderungen der Schleimhäute die Wucherung der Krankheitserreger begünstigen. Kisskalt[372] nimmt an, daß die durch den Kältereiz auf die Haut hervorgerufene arterielle Hyperämie der inneren Organe, auch der Schleimhäute, ein Moment darstellte, welches die Ansiedelung der Bakterien in den Atemwegen begünstige; denn während mit der venösen Hyperämie eine Alkaleszenzsteigerung im Blute verbunden sei, bewirke eine arterielle Hyperämie eine Abnahme der Alkaleszenz des Blutes und begünstigte damit auch eine Vermehrung der Bakterien (Hamburger, Fodor). Auch Dürck[373] sieht, soweit es sich um die Pneumonie handelt, vor allem in der Erzeugung einer akuten intensiven Hyperämie der Lunge die schädliche Wirkung der Erkältung, die den schon vorher in der Lunge ansässigen Krankheitserregern Gelegenheit zur Vermehrung und Entfaltung entzündungserregender Eigenschaften gibt. Es gelang ihm, ebenso wie Lipari[374] mit Pneumokokken, Platania[375] mit Pneumoniebacillen beim Tier durch künstliche Erkältung Lungenentzündung zu erzeugen, welche den Charakter echter lobärer, fibrinöser, mycetischer Pneumonien hat. Damit stimmen sehr gut die Resultate von Ronzani[376] (l. c.) überein, der die bakterizide Lungenfunktion durch Abkühlung herabsetzen konnte. Löwit[376a] hat durch Abkühlung bei Kaninchen eine Verarmung des Blutes an Leukocyten erzielen können, die er als Leukopenie bezeichnet. Diese Leukopenie ist von einer Hyperleukocytose gefolgt. Daß die anfängliche Hypoleukocytose auch hier ein begünstigendes Moment für die Infektion darstellt, darf als wahrscheinlich gelten. Nach Trommsdorff (l. c.) wird der Alexingehalt durch Abkühlung nicht vermindert, dagegen wohl die intra- und extracelluläre Lyse fremdartiger präparierter Erythrocyten, ebenso wie die Regenerierung der Alexine und die Bildung spezifischer Schutzstoffe. Auch Lissauer[377] fand bei mit Hammelblut-immunisierten Kaninchen sofort nach der Abkühlung die Wirksamkeit des Serums im hämolytischen Versuch bedeutend herabgesetzt.

Siegel[378] konnte bei Hunden durch Abkühlung akute Nierenentzündung erzeugen. Ob es aber überhaupt jemals gelingen wird, durch den Tierversuch das Wesen einer Schädigung aufzuklären, für deren Wirkung auf den Menschen individuelle Verschiedenheiten eine so große Rolle spielen, muß sehr zweifelhaft erscheinen. Das Vorhandensein eines Locus minoris resistentiae, der bei den einzelnen Individuen ein verschiedener ist, ist jedenfalls die Vorbedingung für die Wirkung des Kältereizes. Daß dieselbe Person auf die Erkältung meist mit der gleichen Erkrankung reagiert, weist darauf hin, daß hier anatomische oder physiologische Abweichungen, vielleicht schon angeborener Art, vorliegen; denn man trifft auch ganze Familien, die auf eine Erkältung beinahe stets mit der gleichen Erkrankung, z. B. mit einer Angina reagieren.

Sehr wenig geklärt ist ferner die Frage, ob die Ueberhitzung und damit das Fieber ein infektionsbegünstigendes oder -hemmendes Moment darstellen. Barankeleff[379] spricht sich in neuerer Zeit für eine Schädigung des Organismus durch das Fieber aus. Aber gerade hier sind Stoffwechselvorgänge und Temperaturerhöhung so eng miteinander verquickt, ist die Wirkung je nach Tierspecies und Infektionserreger eine so verschiedene, daß es sich kaum verlohnt, an dieser Stelle auf die umfangreiche Literatur einzugehen. Erwähnt sei nur, daß Lissauer, ebenso wie Fukuhara[380] durch die Erwärmung ihrer Versuchstiere eine Steigerung des hämolytischen Titers erzielten.

So wahrscheinlich es von vornherein erscheint, daß ein durch Giftwirkung geschwächter Organismus eine geringere Resistenz gegen Infektionen zeigt, aus der ärztlichen Erfahrung ist nur wenig darüber zu entnehmen. Die akuten Vergiftungen bieten zu solchen Beobachtungen, weil zu rasch verlaufend, keine Gelegenheit, bei den chronischen ist es immer schwer zu entscheiden, ob ein zufälliges Zusammentreffen der beiden Noxen vorliegt oder ob tatsächlich durch die Vergiftung die Entwickelung der Infektion begünstigt wurde. Unter solchen Umständen können auch die experimentellen Untersuchungen über diesen Punkt keine allzu große Bedeutung beanspruchen. Für die Mineralgifte (Arsenik, Jod, Sublimat) haben Bentivegna & Carini[381] festgestellt, daß je nach der Dosis eine Hyperleukocytose, oder Hypoleukocytose (bei stärkeren Gaben) eintritt und damit eine Vermehrung bzw. Verminderung der bakteriziden Kraft und Alkaleszenz des Blutes einhergeht. Die Untersuchungen Matteis[382] über die gewerblich wichtigen Gase (CO, CO_2, SH_2, CS_2) ergaben, daß Infektionen mit Milzbrand-, Rauschbrand-, Coli-, Typhus-, Hühnercholera-, Cholerabacillen und Pneumokokken bei Tieren, die chronisch mit solchen Gasen vergiftet wurden, rascher verlaufen. Aehnliche Ergebnisse hatten Charrin & Roger[383] mit CO, Ronzani[384] mit Cl, SO_2, HNO_3, HFl, HCl, NH_3. Die gewerbehygienischen Erfahrungen geben keine sicheren Anhaltspunkte dafür, daß auch beim Menschen sich eine derartig herabgesetzte Resistenz gegen akute Infektionskrankheiten nach ständiger Einatmung der genannten Gase zeigt und über den praktisch wichtigsten Punkt, wie sich so behandelte Tiere gegen die Tuberkulose, also eine chronische Infektionskrankheit, verhalten, bringen nur die Untersuchungen von Kisskalt[385] Aufschluß, der durch SO_2 bei Kaninchen die Tuberkuloseentwickelung begünstigen konnte. Dagegen kann man die Tierversuche Aschers[386], durch welche er seine bisher auf statistischen Ermittelungen fußende

Behauptung, die Tuberkulose werde durch Rauch und Ruß begünstigt, stützen wollte, als beweisend nicht anerkennen. Durch chromsaures Ammoniak konnte Wyssokowitsch[387] immune Tiere empfänglich machen. Daß durch die Auflösung von Erythrocyten infektiöse Prozesse begünstigt werden, ist schon von Buchner & Lubarsch[389] hervorgehoben und durch die Versuche Gottsteins[390] mit Hydracetin, Pyrogallol, chlorsauren Salzen, von Mya & Sanarelli[391] mit Acetylphenylhydrazin, von Lubarsch mit Karbolsäure, die sämtlich eine Begünstigung von Tierinfektionen erzielen konnten, bestätigt worden, wenn auch Enderlen[392] mit dem hämolytisch wirkenden Toluidendiamin, Rosatzin[393] mit Glyzerin keine Abnahme der bakteriziden Kraft des Serums erreichen konnten.

Bei einem mit Phosphor vergifteten Kaninchen beobachteten Ehrlich & Morgenroth ein Absinken der Alexine, eine Erscheinung, die Schneider[394] auf den Uebertritt von Galle ins Blut zurückführt.

Mit Rücksicht auf das Verhalten operierter Kranker sind die Feststellungen Londons[395] von Interesse, daß die Chloroformnarkose die bakteriziden Wirkungen des Blutes nicht verändert, sowie diejenigen von Innocente & Zagari[396], daß Chloralisierung den Hund nicht für Milzbrand empfänglich macht, trotzdem die Blutalkaleszenz sinkt.

Einige Versuche von Platania (l. c.). Klein & Coxwell[397], Bunge[398], Snell[399] sprechen aber doch für einen infektionsbegünstigenden Einfluß der Narkose und Narkotika.

Weitaus das meiste praktische Interesse bezüglich der Giftwirkungen darf man den Untersuchungen über die prädisponierende Rolle des Alkohols bei Infektionskrankheiten beimessen. Auch der Alkohol bewirkt nach Innocente & Zagari (l. c.) eine Herabsetzung der Blutalkaleszenz. Für die künstliche Cholerainfektion der Kaninchen konnte Thomas[400] nachweisen, daß alkoholisierte (in zwei Tagen 16—20 ccm Alc. abs., 4—5-fach verdünnt) Kaninchen etwa 6-fach empfänglicher sind, als normale. Als Ursache dieser erhöhten Prädisposition betrachtet Thomas die durch den Alkohol bedingte Beeinträchtigung des Stoffwechsels und der cellulären Funktionen, besonders aber die von ihm experimentell nachgewiesene Herabsetzung der bakterienfeindlichen Wirkung des Blutserums. Infektionsbegünstigende Wirkungen erzielten durch Alkohol Koch[401], Nocard & Roux[402], Abbot[403], Valagusa & Raneletti[404], Gruber & Kögler[405], Ansems[406], Rubin[407], Goldberg[408], Kruschilin[409] und Laitinen[410], Eine Herabsetzung der Immunkörperbildung durch chronische Alkoholisierung konnten Friedberger[411] und Trommsdorff (l. c.) herbeiführen.

Die urämische Intoxikation, welche der Unterbindung der Ureteren folgt, führt in ihrem letzten Stadium nach London (l. c.) zu einem allmählichen Schwinden der bakteriziden Wirkung des Blutserums.

Die rasche postmortale Verwesung von Menschen und Tieren, die durch Klapperschlangengift zugrunde gegangen sind, veranlaßte Ewing[412], die bakterizide Wirkung des Blutes von Kaninchen zu prüfen, die solches Gift injiziert erhalten hatten: sie war, sofern die Tiere 3 Stunden nach der Injektion zugrunde gingen, gegen Bac. anthracis, B. coli vollständig verschwunden.

B. Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit.

Nach den oben erörterten Grundlagen der natürlichen Immunität kann es keinem Zweifel unterliegen, daß wir in jedem Entzündungsprozesse eine lokale Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit zu erblicken haben. Der erste, der, auf experimentelle Grundlage gestützt, eine derartige Auffassung vertreten hat, war H. Buchner[413] (1877). Durch einen in faule Fleischflüssigkeit gezogenen Faden, den er durch das Ohr eines Kaninchens zog, erzeugte er eine künstliche Entzündungslinie. Wenn er einige Stunden später in dem oberen Teil des Ohres durch faule Fleischflüssigkeit eine Infektion setzte, so gingen Pilzwucherung und Gangrän nicht über die künstliche Entzündungslinie heraus, woraus er schloß, daß die Spaltpilze in dem entzündeten Teile so ungünstige Bedingungen anträfen, daß ihre Lebenstätigkeit unmöglich gemacht würde. Von da ab vertrat Buchner stets den Standpunkt, daß die Entzündung als günstiger reaktiver Prozeß des Körpers gegen die eindringenden Infektionserreger zu betrachten sei. Diese Auffassung erhielt eine gewaltige Stütze durch die Untersuchungen von Metschnikoff & Leber. Vor allem wurde der Zusammenhang weiterhin so klargestellt, daß die Leukocytenansammlung bei der günstigen Wirkung der Entzündung das wesentliche Moment sei. Die weiteren oben angeführten Untersuchungen mußten allerdings zu der Auffassung führen, daß die Leukocyten nicht nur als Phagocyten, sondern daß neben der Zelle als solcher auch ihre Inhaltsstoffe in Aktion treten. Jedenfalls aber mußten die Versuche, eine lokale oder allgemeine Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit des Menschen herbeizuführen, soweit sie auf diesen Theorien fußten, im wesentlichen dahin zielen, bei eingetretener Infektion eine lokale oder allgemeine Vermehrung der Leukocytenzahl zu bewirken. Daß daneben eine Hebung des allgemeinen Ernährungszustandes durch Verbesserung der Wohnungs- und Ernährungsbedingungen, daß eine individuelle Hygiene (Hautpflege, Muskelaktion) zu einer Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit führen kann, zeigt die ärztliche Erfahrung. Von individuellen Maßnahmen ist allerdings bei chronischen Erkrankungen, wie der Tuberkulose, vor allem dann etwas zu erwarten, wenn eben noch keine Infektion eingetreten, sondern nach der schlechten Körperkonstitution des Individuums nur zu befürchten ist. Die Bestrebungen, durch Verbesserung der allgemeinen Lebensbedingungen die natürliche Widerstandsfähigkeit zu erhöhen, sind den Assanierungsarbeiten Pettenkofers zu vergleichen, die der öffentlichen Gesundheitspflege so großen Nutzen gebracht haben und wesentlich bestimmt waren, den Epidemien in Friedenszeiten schon entgegenzuarbeiten. Die Maßnahmen dagegen, welche bei eingetretener akuter Infektion zu einer raschen Hebung der natürlichen Resistenz führen sollen, stehen auf einer Stufe mit den Kochschen Isolierungs-, Ueberwachungs- und Desinfektionsmaßnahmen, die sich in Kriegszeiten, also, wenn die Epidemien herannahen oder bereits vereinzelte Erkrankungsfälle aufgetreten sind, bewährt haben. Schon aus diesem Vergleiche ergibt sich, daß in praktisch-hygienischer Beziehung die Verbesserung der allgemeinen Lebensbedingungen, namentlich in bezug auf Wohnung, Ernährung, berufliche Tätigkeit, für die Erhöhung der natürlichen Widerstandsfähigkeit mindestens so wichtig sind, als im einzelnen

Falle unternommene Versuche, bei eingetretener Infektion, sozusagen im letzten Moment, alle Hilfskräfte des Organismus in Aktion treten zu lassen. Ganz besonders gilt dies für den Kampf gegen die Tuberkulose. Bis jetzt hat man sich gewiß mit vollem Recht wesentlich mit Isolierungs-, Desinfektions- und Heilungsmaßregeln begnügt. Aber man sollte auch in nationalökonomischer Hinsicht beachten, daß jede Verbesserung der Wohnungs- und Ernährungsverhältnisse breiter Schichten auch eine Abwehr der Tuberkulose bedeutet, daß dagegen jedes gesetzgeberische Vorgehen, welches zu einer länger dauernden Verteuerung von Brot, Fleisch, Wohnung usw. führt, geeignet ist, die natürliche Widerstandsfähigkeit gerade derjenigen Volkskreise ungünstig zu beeinflussen, die am meisten der Gefahr einer tuberkulösen Infektion ausgesetzt sind. Vor allem sollte man aber mehr, wie bisher, den Kindern tuberkulöser Eltern seine Aufmerksamkeit zuwenden und nicht nur die Infektionsmöglichkeit durch Isolierung der Kranken, Sputumdesinfektion usw. herabzusetzen suchen, sondern die Nachkommenschaft auch frühzeitig „assanieren", d. h. ihre Resistenz durch besondere Pflege inbezug auf Wohnung, Ernährung, körperliche Uebung zu erhöhen suchen.

An einer solchen Betrachtungsweise wird dadurch nichts geändert, daß wir über den Einfluß allgemeiner Lebensbedingungen auf die natürliche Widerstandsfähigkeit recht wenig Sicheres wissen. Bei der klinischen Analyse des einzelnen Falles, bei der statistischen einer großen Zahl von Fällen lassen sich die Einflüsse der einzelnen Faktoren wie z. B. Klima und Ernährung, nicht trennen. Wenn wir z. B. feststellen können, daß die Bevölkerung südlicher Länder eine geringere Sterblichkeit an einzelnen Infektionskrankeiten aufweist, so ist es kaum nachzuweisen, ob hier dem wärmeren Klima oder der vorwiegend vegetabilischen Nahrung ein größerer Einfluß zukommt.

Bezüglich der Nahrung können wir uns zugunsten der Fleischnahrung, wie bereits erwähnt, höchstens darauf berufen, daß die pflanzenfressenden Tiere im allgemeinen den Infektionen mit Bakterien leichter zugänglich sind wie die fleischfressenden. Wenigstens sprechen die Erfahrungen mit den üblichen Versuchstieren, von denen der Hund gegenüber den uns bekannten Infektionserregern das widerstandsfähigste Tier ist, dafür. Im Experiment konnte noch keine sichere Entscheidung gewonnen werden. Feser und C. Müller[414] wollten für den Milzbrand eine größere Empfänglichkeit pflanzenfressender Ratten im Gegensatz zu fleischfressenden gefunden haben. Bidders Theorie, daß Armut an Natron, Reichtum an Kalisalzen für die Tuberkulose empfänglich mache, konnte von E. Israël[415] widerlegt werden. Für den Milzbrand konnte Strauss[416] die Feserschen Ansichten nicht bestätigen. In eigenen Versuchen konnte ich zwischen vier Hunden des gleichen Wurfes, von denen kurz nach der Geburt zwei ständig mit Brot, zwei mit Fleisch gefüttert wurden, nach mehreren Monaten keinen Unterschied in der bakteriziden Wirkung der betreffenden Blutsera feststellen. Die nachfolgende Infektion mit Milzbrand verlief bei allen vier Hunden negativ.

Auch die Erfahrungen über den günstigen Einfluß von Licht und Luft auf die natürliche Widerstandsfähigkeit sind noch experimentell wenig geklärt, so deutlich sie in der Praxis des täglichen Lebens in

Erscheinung treten. Der heilenden Wirkung der Luft- und Sonnenbäder, der verschiedenen Belichtungsprozeduren auf Tuberkulose, Rheumatismus scheinen die Untersuchungen Masellas[417] zu widersprechen, welcher beobachtet haben will, daß dem Sonnenlicht ausgesetzte Versuchstiere der experimentellen Cholera- und Typhusinfektion schneller und auf kleinere Dosen hin erliegen, wie nicht belichtete. Wenn es sich bei der eigentlichen Lichttherapie auch zum Teil um andere Einflüsse, als Erhöhung der Widerstandsfähigkeit, z. B. um direkte Abtötung der Bakterien handeln kann, so sprechen doch die bei längerem Lichtabschluß eintretenden Ernährungsstörungen (z. B. Anämie der Polarfahrer) dafür, daß wir das Licht als einen für den regelmäßigen Ablauf unserer Körperfunktionen wichtigen Faktor zu betrachten haben und die durch die Sonnenbäder gewonnenen Erfahrungen belehren uns, daß wir die bis zu einem starken Reiz (Dermatitis) gesteigerte Lichtwirkung auch therapeutisch auszunutzen gut tun. Daß auch die günstige Wirkung der Sonnenbäder und der konzentrierten Belichtungsprozeduren auf tuberkulöse Hautaffektionen in Zusammenhang mit einer lokalen Hyperleukocytose zu bringen ist, kann als wahrscheinlich gelten.

C. Künstliche Steigerung der Widerstandsfähigkeit.

Die Versuche, welche darauf abzielen, nach bereits eingetretener Infektion eine künstliche Steigerung der natürlichen, also nicht spezifischen Widerstandsfähigkeit herbeizuführen, bewegen sich fast sämtlich in einer, durch die Theorie nunmehr gerechtfertigten Richtung, nämlich in der Erzielung einer Hyperleukocytose. Wenn auch die früheren derartigen Bestrebungen dieses Endziel nicht erkennen lassen, so müssen wir auf Grund unserer heutigen Kenntnisse doch sagen, daß tatsächlich eine große Zahl von Verfahren, die zur günstigen Beeinflussung von Infektionskrankheiten angegeben wurden, keinen anderen Effekt ausüben konnten, als den der Erzielung einer lokalen oder allgemeinen Hyperleukocytose. Je klarer die Erkenntnis von der Spezifität der Bakterien und ihrer Stoffwechselprodukte, vor allem von dem spezifischen Verhalten ihrer Antiprodukte wurde, um so mehr lernte man auch in den früher veröffentlichten Versuchen unterscheiden, was darin auf Rechnung spezifischer Immunisierung und was auf das Konto der Steigerung natürlicher Widerstandsfähigkeit zu setzen ist.

Die Ansichten Buchners über den heilenden Wert der Entzündung, die Untersuchungen von Metschnikoff über die Phagocytose, die Arbeiten von Denys, Hankin, Buchner, Hahn u. a. drängten zu der Schlußfolgerung, daß es gelingen müsse, durch künstliche Erzeugung einer Hyperleukocytose Infektionskrankheiten günstig zu beeinflussen. Namentlich die Aufklärung des nicht spezifischen Teiles der Tuberkulinwirkung durch Buchner u. a. gab Fingerzeige in dieser Richtung. Systematische Versuche wurden zuerst von Löwy & Richter[418] unternommen, denen es gelang, durch wiederholte Injektion von Gewebeextrakten, Spermin, albumoseartigen Körpern, Pilokarpin Leukocytose bei Kaninchen zu erzeugen und sie dadurch von einer gleichzeitigen Infektion mit Pneumokokken zu heilen. Ausführlichere und eingehendere Versuche veröffentlichte bald darauf P. Jacob[419]. Er behandelte Kaninchen mit intravenösen und subkutanen Albumose-

injektionen und ließ die Infektion mit Pneumokokken und Mäuseseptikämiebacillen in zeitlich mannigfach variierter Weise der Injektion vorangehen oder folgen. Der Injektion folgte zunächst immer eine Hypoleukocytose, später eine Hyperleukocytose. Wenn die Infektion im Stadium der künstlich erzeugten Hypoleukocytose vorgenommen wurde, so ging das Tier stets zugrunde, und zwar meist schneller als das Kontrolltier. „Dagegen war es von äußerst günstigem Einfluß auf den Krankheitsverlauf, wenn die Infektion zur Zeit der Hyperleukocytose geschah, und zwar im ansteigenden Aste derselben.“ Wenn auch die wechselnde Virulenz der Pneumokokken ein abschließendes Urteil über das Verfahren erschwerte, so ermutigten die Versuche Jacobs doch zu weiteren Feststellungen, wenn auch nur theoretischer Art. Es gelang Hahn[420] zu zeigen, daß das von Menschen und Hunden im Stadium der Hyperleukocytose entnommene Blut tatsächlich eine höhere bakterizide Wirkung entfaltet, wie das normale Blut. Die Hyperleukocytose war in diesen Versuchen bei Hunden durch Hefenuklein, bei Menschen durch Tuberkulininjektion, die aus anderen Gründen erfolgte, erzeugt. Damit war gewissermaßen der Zirkel geschlossen und die Gesichtspunkte auch für die Erklärung vieler der älteren Versuche gegeben, die zur Heilung oder günstigen Beeinflussung von Infektionskrankheiten unternommen wurden. Der Widerspruch, den die Feststellung Hahns mitunter erfahren hat (Böhm[421]), erklärt sich durch andersartige Versuchsanordnung. Es ist nach unseren neueren Ansichten selbstverständlich, daß nicht bei allen Infektionserregern, nicht einmal bei allen Stämmen desselben Erregers die Wirkung in Erscheinung treten kann. Im übrigen darf man jetzt auch nicht mehr daran festhalten, daß die günstige Wirkung der Hyperleukocytose ausschließlich auf das Konto der Alexinvermehrung zu setzen sei. Namentlich die Untersuchungen von Neisser & Guerrini[422] zeigen, daß zum Teil dieselben Stoffe, die Hyperleukocytose erregen, wie Pepton und Nukleinsäure neben anderen (Chinin, Jodkalium) als Leukostimulantien fungieren, d. h. die Phagocytose vermehren.

Wenn somit auch die theoretischen Voraussetzungen für eine praktische Verwendung der Hyperleukocytose sich etwas nach der Seite der Phagocytose hin verschoben haben, so gewähren doch die vorliegenden Tierexperimente das Recht, sie therapeutisch zu verwerten. Allerdings haben die bisherigen Versuche in praktischer Beziehung noch keine allzu glänzenden Resultate gezeitigt. Aber es erscheint fraglich, ob man mit der nötigen Umsicht bei der Auswahl in bezug auf Individuum, Symptomenkomplex, Grad der Infektion, Infektionserreger, wie sie nach allen Erfahrungen geboten ist, vorgegangen ist, und ob deshalb das Urteil von Goldscheider & Müller[423], die sich auf Grund ihrer eigenen Ergebnisse sehr wenig hoffnungsvoll in bezug auf die etwaige therapeutische Verwendung der Hyperleukocytose aussprechen, gerechtfertigt war. Es ist unzweifelhaft, daß man nur in relativ wenigen Fällen einen derartigen therapeutischen Effekt erwarten kann. Zunächst ist bei vorgeschrittener Infektion, wenn bereits die Bakterien den Blutstrom überflutet haben, kaum eine günstige Beeinflussung zu erhoffen. Sodann besitzen die meisten der Mittel, die wir zur Erzeugung der Hyperleukocytose anwenden, ungünstige Nebenwirkungen. Namentlich bewirken sie ein mehr oder minder starkes Ansteigen der Temperatur

und verändern auch die Herztätigkeit. Schließlich gelingt es anscheinend auch nicht immer, bei schweren Erkrankungen eine Hyperleukocytose zu erzeugen. Wenigstens konnte ich bei Pestkranken feststellen, daß bei ihnen die injizierten Mittel (Nuklein, Albumosen) schlecht resorbiert wurden und nicht immer eine Wirkung auf die Leukocytenzahl äußerten. Am wenigsten eingreifend und ungünstige Nebenwirkungen erzeugend dürfte die Kaltwasserbehandlung sein. WINTERNITZ hat festgestellt, daß nach kalten Bädern eine Hyperleukocytose auftritt, und die günstige Wirkung hydrotherapeutischer Prozeduren auf fieberhafte Infektionskrankheiten dürfte unzweifelhaft nicht bloß in der Herabsetzung der Temperatur, sondern auch in der nachfolgenden Vermehrung der Leukocytenzahl zu suchen sein. Es ist endlich auch nicht daran zu denken, daß alle Infektionskrankheiten durch eine solche Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit zu beeinflussen sind.

Die Ansichten darüber, welche Faktoren der natürlichen Resistenz (Phagocytose, Alexine, Leukine, Opsonine etc.) gegenüber den einzelnen Infektionserregern in Tätigkeit treten, beginnen sich erst jetzt zu klären, und wir können selbstverständlich nur da eine günstige Wirkung erwarten, wo der Infektionserreger überhaupt der Phagocytose zugänglich ist oder zugänglich gemacht werden oder den Sekretionsprodukten der Leukocyten, seien es Alexine, oder Leukine, erliegen kann. Die Vermehrung der Leukocytenzahl kann ferner immer nur gegen die lebenden Bakterien wirksam sein: bei denjenigen Infektionsprozessen, wo die Wirkung der von Bakterien gebildeten Gifte in den Vordergrund tritt, erscheint ein solch günstiger Einfluß unmöglich. Ganz aussichtslos aber ist jedenfalls weder die therapeutische Verwertung der allgemeinen, noch besonders die der lokalen Hyperleukocytose, welch letztere gerade bei Bauchoperationen z. B. jetzt mit Vorteil als Schutzmittel gegen Infektionen verwandt wird. Nur wird es schwer sein, die richtigen Fälle und das richtige Mittel, das sich in bestimmten Fällen für die Erzeugung der Hyperleukocytose eignet, zu finden.

12. Spezielles über Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit.

1. Durch Bakterien und bakterielle Stoffe.

a) Durch lebende Bakterien anderer Art.

Die ersten Versuche dieser Art gingen von der Voraussetzung aus, daß der in den künstlichen Kulturmedien auftretende Gegensatz zwischen saprophytischen und pathogenen Bakterien auch im Körper dadurch zum Ausdruck kommen müsse, daß die letzteren von den ersteren überwuchert werden können. Hierhin gehört die sogenannte Bakteriotherapie CANTANIS[424], der durch Inhalationen von Fäulnisbakterien (Bacterium Termo) die Lungentuberkulose zu beeinflussen suchte. (Ueber frühere und spätere Versuche dieser Art siehe CINMINO, Gazette hebdomad. des scienc. méd., 1886, p. 427.) Daß die Anschauung, der zwischen den Bakterienarten im Reagenzglas auftretende Antagonismus müsse auch im Körper zum Ausdruck kommen, eine falsche ist, kann wohl nicht bezweifelt werden: im Reagenzglas häufen sich z. B. die Stoffwechselprodukte der Bakterien

an, im Körper werden sie resorbiert, weiter verarbeitet und unverändert ausgeschieden. Emmerich[425], den die zufällige Beobachtung, daß man mit Erysipelkokken infizierten Meerschweinchen pathogene Bakterien infizieren kann, ohne daß sie zugrunde gehen, veranlaßte, die Heilung des Milzbrandes durch Erysipelkokken zu studieren, kam auch schon bei ausgedehnteren Studien zu dem Schluß, daß ein solcher Antagonismus im Tierkörper nicht vorhanden sei. In einer weiteren Arbeit mit di Mattei[426] gelangt er zu dem Ergebnis, daß die Vernichtung der Milzbrandbacillen durch ein von den hochgradig irritierten (entzündeten) Körperzellen geliefertes Bakteriengift zustande komme. Pawlowskys[427] Untersuchungen, der durch Injektion von Friedländerschen Pneumoniebacillen, Bacillus prodigiosus gleichfalls den Milzbrand der Kaninchen heilen oder günstig beeinflussen konnte, führten diesen Autor zu der Auffassung, daß durch die Injektion anderer Bakterien die funktionelle Energie der Phagocyten gesteigert werde. Pawlowsky konnte im übrigen die Emmerichschen Beobachtungen über die Erysipelkokkenimpfung bestätigen, was Zagari[428], der aber mit sehr schwach virulenten Erysipelkokken arbeitete, nicht im vollen Umfange vermochte. Bouchard[429] gelang es, durch Injektion von Pyocyaneuskulturen einige Kaninchen vom Milzbrandtode zu retten. Hueppe & Wood[430] erreichten den gleichen Effekt bei Meerschweinchen und Mäusen durch Injektion eines milzbrandähnlichen Saprophyten; eine große Zahl anderer diesbezüglicher Experimente, wie die von Bonome, Perroncito, Gamaleïa, Klein, Sobernheim sei hier nur kurz erwähnt.

Für den günstigen Einfluß des Erysipels und anderer akuter Infektionen auf schon bestehende Infektionskrankheiten sprechen auch eine ganze Reihe klinischer Beobachtungen. So berichtet u. a. Waibel[431] von einem Fall beginnender Lungenphthise, bei dem allerdings der Nachweis der Tuberkelbacillen fehlt, Schäfer[432] von einem Fall von vorgeschrittener Lungentuberkulose (mit Tuberkelbacillen im Sputum), die beide durch ein zufällig auftretendes Gesichtserysipel zur Heilung gelangten. Bei Lupus will Schwimmer[433] keinen wesentlichen Einfluß von Erysipel gesehen haben, während tuberkulöse Lymphome am Halse sich während eines Gesichts- und Nackenerysipels zurückbildeten. Die syphilitischen Hautaffektionen werden durch das Erysipel nach Schwimmer lokal günstig beeinflußt, während die allgemeine Syphilis davon unberührt bleibt. Auch Falcone[434] sah eine hartnäckige luetische Dermatose durch ein spontanes Erysipel zur Besserung, durch ein weiteres künstlich erzeugtes zur Heilung kommen. Horwitz[435] berichtet über zwei Fälle von Syphilis, die der spezifischen Behandlung längere Zeit widerstanden, dann aber nach dem Auftreten eines zufälligen akquirierten Erysipels rasch der Heilung zugeführt wurden. Einen Fall von Gonorrhöe, der wie mit einem Schlage zur Heilung gelangte, als sich in der Umgebung der Genitalien ein Erysipel entwickelte, hat A. Schmidt[436] publiziert, während Schwimmer eine beiderseitige Epididymitis und Orchitis im Verlaufe eines Gesichtserysipels zur Resorption kommen sah.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß alle diese Beobachtungen und Versuchsergebnisse im wesentlichen auf den Effekt einer lokalen oder allgemeinen Hyperleukocytose zu setzen sind. An einen antagonistischen Effekt der eingeführten oder spontan auftretenden

Bakterien zu denken ist, wie oben bereits bemerkt wurde, kaum möglich. Unsere heutigen Anschauungen über die Spezifität der Bakterien und ihrer Immunisierungsprodukte lassen auch nicht zu, eine echte Immunisierung, die durch Einimpfung einer Bakterienart, wie der Erysipelkokken, gegen eine so weit abstehende Bakterienart, wie es die Milzbrandbacillen sind, entstehen müßte, anzunehmen. Dagegen spricht auch schon die kurze Dauer des so erzielten Impfschutzes. di Mattei[437] fixiert die durch Impfung mit Erysipel bei Kaninchen erzielte Immunitätsdauer gegen Milzbrand auf 3—10 Tage. Es handelt sich vielmehr um eine lokale oder allgemeine Steigerung der natürlichen Resistenz, hervorgerufen durch eine lokale oder allgemeine Hyperleukocytose, welch letztere, wie wir aus den Untersuchungen von Goldscheider & Jacob (l. c.) u. a. wissen, der Injektion von lebenden Bakterien nach einer anfänglichen Hypoleukocytose folgt. Der Gegensatz zur spezifischen Immunität tritt hervor. Wie Klein[438] und Sobernheim[439] gezeigt haben, gelingt es nicht nur durch vorhergehende intraperitoneale Injektion von Cholerabacillen, sondern auch einer ganzen Reihe anderer Bakterienarten, Meerschweinchen gegen die nachfolgende intraperitoneale Cholerainfektion zu schützen. Pfeiffer & Issaeff[440] konnten nachweisen, daß dieser nicht homologe Impfschutz schon am zweiten Tage auftritt, am zehnten wieder verschwindet und demnach parallel geht mit dem Ablauf der durch die Vorbehandlung mit den entzündungserregenden Bakterien gesetzten Peritonitis. Er ist am größten, solange diese Entzündung florid ist, und verschwindet in demselben Maße, wie sich die Peritonitis zurückbildet. „Wir dürfen daher die auf diesem Wege erzeugte Resistenz nicht zusammenwerfen mit der wahren Choleraimmunität (durch Injektion von Cholerabacillen erzeugt), die wie jede andere Immunität zu ihrer Entstehung einer Reihe von Tagen bedarf, dann aber, ganz unabhängig von im Peritoneum etwa vorhandenen irritativen Vorgängen, mehrere Monate sich erhält.“

Die therapeutische Verwertung lebender Bakterienkulturen zur Steigerung der natürlichen Resistenz erscheint so gut wie ausgeschlossen. Am ehesten könnte man an eine Verwertung des künstlich erzeugten Erysipels denken, wie sie von Fehleisen schon bei malignen Tumoren versucht wurde. Indessen ist zu bedenken, daß es selbst mit demselben Streptokokkenstamm nach Petruschky[441] nicht immer gelingt, beim Menschen das gleiche Krankheitsbild, also überhaupt ein Erysipel zu erzeugen und daß bei vollkommen gleichartiger Infektion die Schwere des Krankheitsbildes nach der Individualität sehr wechselt. Außerdem ist zu betonen, daß nach den meisten klinischen Beobachtungen der Einfluß des Erysipels nur ein lokaler ist und die allgemeinen Krankheitssymptome jedenfalls nicht immer dadurch beeinflußt werden.

b) Durch abgetötete Bakterien und Bakterienextrakte.

Die Verwendung lebender Bakterienkulturen zur Steigerung der natürlichen Resistenz erscheint schon deshalb wenig angebracht, weil man in den meisten Fällen ganz den gleichen Symptomenkomplex auch durch größere Mengen abgetöteter Kulturen erzeugen kann. Die ersten eingehenden Beobachtungen dieser Art dürften von Grawitz & de Bary[442] herrühren, die mit abgetöteten Kulturen von Prodigiosus und Staphylococcus pyog. aur. aseptische Entzündung

und Eiterung erzeugen konnten. Scheuerlen[113] benützte zu dem gleichen Zweck und mit gleichem Erfolg u. a. sterilisierte Faulflüssigkeit, Wyssokowitsch[144] sterilisierte Milzbrandsporen, abgetötete Kulturen von B. prodigiosus und Bac. Neapolitanus. Ein weiterer Fortschritt war durch die Untersuchungen von Woodhead & Wood[145] gegeben, welche zeigten, daß sterilisierte Pyocyaneuskulturen bei Kaninchen den gleichen Schutzeffekt gegen Milzbrand ausüben, wie lebende (Bouchard), sowie in den Resultaten von Charrin & Guignard[146], die mit gleichem Erfolg filtrierte Kulturen von B. pyocyaneus benutzen konnten. Buchner[147], der eine Hemmung der Milzbrandinfektion durch Injektion sterilisierter Pneumoniebacillen erzielte, studierte und analysierte die Lokal- und Allgemeinreaktion des Organismus nach solchen Eingriffen genauer. Er stellte zunächst fest, daß die abgetöteten Bakterien nicht nur beim Versuchstier lokal Entzündung und Eiterung, sondern beim Menschen in kleineren Dosen auch aseptische Entzündung und aseptisches Fieber hervorrufen. Letzteres wurde durch Selbstversuch, bei dem 0,5 ccm stark verdünnte sterilisierte Pneumobacillenemulsion injiziert wurde, festgestellt. Das Fieber war von Lymphangitis begleitet. Weitere Versuche zeigten, daß auch anderen Bakterienarten (Staphyl. pyog. aur., cereus flav., Sarcina aurantiaca, Bac. prodigiosus, Fitzianus, cyanogenus, megatherium, ramosus, subtilis, coli communis, acid. lactici, anthracis, Kieler Wasserbacillen, Proteus vulgaris, V. Finkler-Prior) in abgetötetem Zusatnd die Eigenschaft zukommt, binnen 2—3 Tagen eine aseptische Eiterinfiltration im subkutanen Bindegewebe hervorzurufen. Die Tatsache, daß hier abgeschabte Agarkulturen, die fast keine Stoffwechselprodukte enthalten, benutzt waren, legte den Gedanken nahe, daß die entzündungserregenden Stoffe an die Bakterienzelle selbst gebunden seien, um so mehr, als Buchner schon früher ähnliche Wirkungen bei Inhalationsversuchen mit zerstäubten Milzbrandkulturen beobachtet hatte. Diese Vermutung wurde durch weitere Versuche gestützt, in denen es gelang, die eitererregende Eigenschaft der Bakterienemulsionen dadurch aufzuheben, daß man ihnen Anilinfarben beimengte, deren Beziehungen zu den Zellinhaltsstoffen bekannt sind. Buchner konnte weiter durch schwache Kalilauge — ähnlich dem schon viel früher zur Darstellung der Bakterienproteine von Nencki benützten Verfahren — aus den Bakterien Albuminate gewinnen, die, mit Essigsäure aus dem Alkaliextrakt ausgefällt, bei subkutaner Injektion nur Entzündung erzeugten, mit Hilfe der Conheim-Councilmanschen Glaskapillaren eine lebhafte chemotaktische Wirkung auf die Leukocyten aufwiesen. Solche Glasröhren, mit Proteinlösungen gefüllt und unter die Rückenhaut des Kaninchens eingeführt, zeigen nach 2—3 Tagen an den freien Enden stets mehrere Millimeter starke Pfröpfe von fibrinösem Eiter. Es ist unzweifelhaft, daß die häufig mangelhafte eitererregende Wirkung der so gewonnenen Proteine nur auf die Darstellungsmethode zu beziehen ist, die immerhin eingreifend genannt werden muß. Die schonendste Methode zur Gewinnung der unveränderten Bakterieninhaltssubstanzen ist die Plasmindarstellung nach Buchner & Hahn[148], bei der die Bakterienmassen nach Verreiben mit Quarzsand und Kieselgur unter hohem Druck ausgepreßt werden. Der Injektion solcher Plasmine folgt, wie Verfasser im Selbstversuch mit Cholera- und Typhusplasmin feststellen konnte, aseptische Entzündung und asepti-

sches Fieber, sowie allgemeine Hyperleukocytose. Die gleiche Wirkung besitzen auch die mit Essigsäure aus den Preßsäften ausgefällten Nukleine (M. Hahn[449]). Besonders das Hefennuklein und die daraus dargestellte Nukleinsäure (Vaughan[450], Hahn[451]) eignen sich zur Erzeugung allgemeiner und lokaler Hyperleukocytose.

Als Wirkungen der Bakterienproteine bezeichnet Buchner:

1. Chemotaktische Anlockung von Leukocyten bei subkutaner und intravenöser Injektion.
2. Formative Reizung, Zellproliferation, Teilungsvorgänge (Roemer[452]).
3. Starke Anregung der Lymphabsonderung (Gärtner & Roemer[453]).
4. Erregung von Entzündung, entweder am Injektionsorte oder da, wo bereits ein gewisser Reizzustand im Organismus besteht.
5. Aseptisches Fieber.

Es ist leicht verständlich, daß wir diese Wirkungen auch überall da auftreten sehen, wo alte Kulturen in flüssigen Nährmedien nach Filtration oder solche Kulturen verwendet werden, welche mit den Bakterien zusammen auf hohe Temperaturen erhitzt und dann filtriert wurden. Im ersteren Falle handelt es sich wohl kaum um Stoffwechselprodukte, sondern um die Wirkung von Bakterienproteinen, die in alten Kulturen aus abgestorbenen Bakterien ausgelaugt wurden. Beim Pyocyaneus muß z. B. das in großen Mengen auftretende Ammoniak diese Wirkung auf die Eiweißstoffe der Bakterienzelle ausüben. In dem letzteren Falle, der teilweise sowohl für das Pyrotoxin Centannis[454], als auch für das alte Tuberkulin Kochs zutrifft, findet die Auslaugung der Bakterien derart statt, daß in der Hitze die stark alkalische Reaktion des eindampfenden Nährbodens zusammen mit dem Glyzerin eine Lösung der Bakterien-Inhaltssubstanzen herbeiführt. Beim neuen Tuberkulin handelt es sich im wesentlichen um eine wäßrige Lösung der Bakterieninhaltssubstanzen, die in viel schonenderer Weise erzielt wird, wie beim alten Tuberkulin. Die Wirkung des Centannischen Pyrotoxins, wie die des alten Tuberkulins ist vollkommen gleich derjenigen der Bakterienproteine (für das Tuberkulin nachgewiesen von Hueppe & Scholl, Bardach, Uskoff, Tschistowitsch). Schon Roemer[455] hat festgestellt, daß man mit Extrakten aus B. pyocyaneus beim tuberkulösen Meerschweinchen die gleichen Wirkungen erzielen kann, wie mit dem alten Tuberkulin, und das gleiche Resultat erzielte Buchner[456] mit Prodigiosus- und Pneumobacillenprotein. Wie Hahn[457] nachwies, hat auch ein aus dem alten Tuberkulin gefälltes Albumosengemisch die gleiche Wirkung. Der Darstellungsart nach dürfte es sich — abgesehen von dem zum Nährboden zugesetzten Albumosengemisch — vor allem um Atmidalbumose handeln, die aus den Bakterienproteinen beim Kochen gebildet wurde, sowie um Albumosen, die durch Selbstverdauung der abgestorbenen Tuberkelbacillen entstehen. Die Wirkung des alten Tuberkulins ist also jedenfalls zum Teil auch eine nicht spezifische. Es handelt sich bei der Tuberkulinwirkung auch um eine entzündliche Reizung, die sich besonders an den bereits erkrankten Gewebspartien lokalisiert und dadurch vorübergehend eine Steigerung der normalen Widerstandsfähigkeit an den entzündlich gereizten Teilen schafft. Dieselbe Wirkung zeigt das alte Tuberkulin auch anderen Erkrankungen gegenüber (Lepra — Babes & Kalindero[458], Danielssen[459], Aktino-

mykose — Röckl & Schütz[460]), bei denen die gleiche lokalisierte Reaktion an den erkrankten Stellen auftritt. Ob mit dem neuen Tuberkulin von R. Koch[461] sich eine vollkommene Immunisierung erzielen läßt oder auch hier die Wirkung mehr oder weniger nichtspezifisch ist, muß als noch nicht völlig klargestellt betrachtet werden. Mit dem Tuberkuloplasmin, das die Inhaltssubstanzen der Tuberkelbacillen wohl ebenso vollständig enthält, konnten Hahn & Bulling[462] keine sichere Immunisierung erzielen. Auch die Wirkung des Tuberkulocidins und des Antiphthisins von Klebs[463] sowie anderer Tuberkelbacillenpräparate kann zum Teil als nicht spezifische, resistenzsteigernde aufgefaßt werden. In gleichem Sinne wirkt das Mallein, das aus Rotzkulturen dargestellt wird, während der Pyocyanase nach Emmerich[464] noch eine membranauflösende, gegenüber Diphtheriebacillen direkt bakterizide und antitoxische Wirkung zukommt. Die nach Bermbach[465] nach subkutaner Pyocyanase-Injektion bei Tuberkulösen beobachteten Erscheinungen sind den Bakterienproteinwirkungen bzw. reinen Proteinwirkungen (s. u.) gleichzustellen. Der Schutz, den die Pyocyanase dagegen bei Injektion gegen die Milzbrandinfektion des Kaninchens gewährt, beruht nach Ohkubos[466] Ermittelungen darauf, daß sie schon in 1-proz. Konzentration die Kapselbildung des Milzbrandbacillus verhindert bzw. die vorhandenen Kapseln wieder auflöst.

Man muß daran festhalten, daß auch in manchen Fällen, wo die Immunisierung oder Heilung mit sterilisierten Kulturen und Bakterienextrakten die gleichartigen Bakterien bei Infektionskrankheiten versucht wurde, die günstige Wirkung im wesentlichen auf Kosten einer nicht spezifischen Resistenzsteigerung zu setzen ist, jedenfalls nicht etwa ausschließlich durch spezifische Immunisierung herbeigeführt wurde (vgl. Bd. I, Kapitel Wesen der Infektion, und Mischinfektion). So konnte z. B. E. Fränkel[467] bei Typhuskranken durch Behandlung mit sterilisierten Kulturen des Typhusbacillus in Thymusbouillon fast ausnahmslos die Febris continua abschneiden und, nachdem zuerst remittierendes Fieber aufgetreten war, in unverhältnismäßig kurzer Zeit völlige Apyrexie erzielen. Aber denselben Erfolg erreicht man nach Rumpf[468], wenn man den Typhuskranken abgetötete Kulturen von B. pyocaneus in Thymusbouillon injiziert. Die resistenzsteigernde Wirkung beruht hier zum Teil auf der Einführung der Bakterienproteine, zum Teil auf den in der Thymusbouillon enthaltenen Nukleinsubstanzen (s. weiter unten).

2. Durch pflanzliche und tierische Stoffe.

Immer klarer hat sich allmählich herausgestellt, daß für die Erzeugung einer lokalen oder allgemeinen Hyperleukocytose zahlreiche Stoffe tierischen und pflanzlichen Ursprungs geeignet sind und daß man der bakteriellen Produkte zu diesem Zwecke gar nicht bedarf. So kam 1888 Wooldridge[469] zu der Ueberzeugung, daß man in einer aus Thymus und Hoden des Kalbes dargestellten Gewebsfibrinogenlösung gar nicht, wie er auch anfänglich gemeint hatte, Milzbrandbacillen zu züchten nötig habe, um durch Injektion des Filtrates Kaninchen gegen die nachfolgende Milzbrandinfektion zu schützen, sondern daß für diesen Zweck die einfache Gewebsfibrinogenlösung genüge. Wright[470] konnte dieses Resultat bestätigen, Zacha-

roff[471] in einigen Fällen Schafe durch Hodenemulsion gegen Milzbrand schützen, während Brieger, Kitasato & Wassermann[472] bei ihren Impfungen mit Milzbrandbacillen, die auf Thymus-, Sperma-, Lymphdrüsenextrakten gewachsen waren, nur die Verleihung einer gewissen Widerstandsfähigkeit zu verzeichnen hatten. Günstiger waren ihre Resultate hinsichtlich der Schutzwirkung der in gleicher Art gezüchteten Bacillen des Schweinerotlaufes, Erysipels, Typhus und der Cholera. Es ist nach späteren Untersuchungen unzweifelhaft, daß es sich hier vor allem auch um die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleukocytose gehandelt hat, wozu die in solchen Auszügen enthaltenen Nukleïnkörper und das Spermin nach Vaughan (l. c.), Hahn (l. c.), Loewy & Richter (l. c.), Poehl[473] besonders befähigt sind. Weitere Versuche haben aber auch dargetan, daß nicht nur die Nukleïne, sondern auch eine große Reihe von Eiweißstoffen und Eiweißderivaten eine chemotaktische Wirkung auf die Leukocyten ausüben und dementsprechend allgemeine oder lokale Leukocytose herbeiführen können. Buchner[474] stellte diese Tatsache für Glutenkasein, Legumin, Weizen- und Erbsenmehlbrei, also pflanzliche Eiweißstoffe, ferner für Hemialbumose, Alkalialbuminat und Leim fest. Die fieber- und leukocytenerregende Wirkung der Albumosen konnten ferner Matthes & Krehl[475] sowie Hahn (l. c.) bestätigen. Tuberkulöse Tiere reagieren auch auf diese Eiweißkörper bedeutend stärker, wie normale, was für die Erklärung der Tuberkulinreaktion ungemein wichtig ist. Aber nur die ersten Umwandlungsprodukte der Eiweißkörper wirken stark chemotaktisch: nach Massart & Bordet[476] zeigen Leucin und Glykokoll nur eine mäßige, Tyrosin, Harnstoff, Skatol usw. keine Wirkung mehr. Besonders bemerkenswert ist die stark chemotaktische Wirkung des Alkalialbuminats mit Rücksicht auf den so vielfach konstatierten Zusammenhang zwischen Alkaleszenzerhöhung im Blute und Hyperleukocytose, der vielleicht auf diese Weise seine Erklärung finden dürfte. Die den Eiweißkörpern nahestehenden Enzyme hat Pawlowsky[477] geprüft, der durch Papayotin und Abrin mit Milzbrand infizierte Tiere heilen konnte, sowie Hildebrandt[478], welcher durch Injektion von Emulsin und Diastase die natürliche Widerstandsfähigkeit der Kaninchen gegen die Septikämiebacillen zu steigern vermochte. In den bisher erwähnten Fällen hatte es sich aber immer um durch chemische Prozeduren gewonnene Eiweißkörper oder deren Derivate gehandelt. In hohem Grade aufklärend wirkten die Ergebnisse von Pfeiffer & Issaeff[479], welche dartaten, daß schon die Injektion von normalem Serum im Peritoneum eine lokale, im Blut eine allgemeine Leukocytose hervorrufen und dadurch die natürliche Widerstandsfähigkeit der Meerschweinchen gegen die Cholerainfektion vorübergehend steigern kann. Durch diese Beobachtung finden eine ganze Reihe von Versuchen ihre Erklärung, in denen man früher durch Injektion des Blutes oder Blutserums von natürlich immunen Tieren bei einer anderen Tierspecies Immunität erzielt haben wollte. So z. B. die aufsehenerregenden Mitteilungen von Ogata & Jasuhara[480], die Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen mit dem Blute und Serum der natürlich immunen Frösche, Ratten und Hunde vor dem Milzbrandtode schützen oder sogar vom Milzbrand heilen konnten, von Richet & Héricourt[481], die bei Kaninchen durch Hundeserum den Verlauf der Impftuberkulose günstig beeinflussen konnten. Behring[482], ebenso Hankin[483]

konnten bei Milzbrand den schützenden Einfluß des Rattenserums feststellen, Kruse & Pansini[184] durch Menschen- und Hundeserum Tiere vor der Pneumokokkeninfektion schützen, Chenot & Picq[185] Meerschweinchen durch Rinderserum von der Rotzinfektion heilen. Beinahe alle diese Resultate sind jedoch nicht ohne Widerspruch geblieben. Namentlich konnten Enderlein[186], Petermann, Rudenko, Metschnikoff und Roux[187] die Angaben Ogatas gar nicht oder doch nur teilweise bestätigen. Der Grund für diese abweichenden Urteile ist unschwer zu finden, wenn man nicht die Uebertragung bakterizider Substanzen, sondern die Erregung der Leukocytose als das wesentliche Moment bei diesen Versuchen ansieht. Individuelle Verschiedenheiten, Applikationsweise, Menge des Serums können bei der überhaupt nicht immer stark ausgesprochenen chemotaktischen Wirkung des Serums eine große Rolle spielen. Diesen Gesichtspunkt muß man auch bei der Beurteilung der Wirkung mancher sogenannter Immunsera festhalten. Auch auf dem Gebiete der Serotherapie ist sicherlich manche Wirkung, die bei Applikation eines schwachen Immunserums beobachtet wurde, nicht auf eine spezifische Wirkung des Serums zu beziehen, sondern auf eine vorübergehende Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit. Das gilt insbesondere von denjenigen Immunseris, die ihre schwache Wirkung erst äußern, wenn sie in sehr großen Mengen injiziert werden, z. B. vom Pestserum (cf. Hahn[188]), wenngleich daneben auch noch ein spezifischer Effekt vorhanden sein kann. Ebenso zweifelhaft kann man bezüglich der spezifischen Wirkung bei Verfütterung von Organen sein. Wenn Marbe[189] nach Thyreoidinfütterung Opsoninvermehrung, gesteigerte Phagocytose und Hyperleukocytose eintreten sah, so müssen erst Kontrollversuche ergeben, ob nicht hier Jod und Nuklein eine Rolle spielen.

Daß von Loewy & Richter (l. c.) schon relativ einfach zusammengesetzte Körper, wie Spermin und Pilokarpin, zur Leukocytoseerregung benutzt wurden, wurde bereits erwähnt. In diese Reihe gehört auch die Zimtsäure, die Landerer[190] in Form des Natronsalzes (Hetol) für die Behandlung der menschlichen Tuberkulose verwendet, nachdem er ursprünglich Perubalsam-Emulsionen intravenös injiziert hatte. Der intravenösen Einführung der Zimtsäure folgt allgemeine Hyperleukocytose und, wie Richter[191] am tuberkulösen Kaninchen feststellen konnte, eine Anhäufung von Leukocyten am tuberkulösen Herd. Bei fortgesetzter Behandlung wandelt sich dieser Wall von Leukocyten in Bindegewebe um, und zugleich wachsen Spindelzellen und junge Gefäße in den Herd hinein. Die Bacillen verschwinden, die nekrotischen Massen werden aufgesaugt, und es erfolgt Narbenbildung. Es ist sehr bedauerlich, daß die Landerersche Methode noch nicht mehr Nachprüfung gefunden hat; die Resultate Landerers ermutigen durchaus zu einer solchen, nachdem ja die intravenöse Injektion als Methode den Aerzten keine Schwierigkeiten mehr bereiten dürfte. Erwähnt sei schließlich noch, daß auch die Kollargolwirkung von v. Dungern[192] und C. A. Hoffmann[193] auf eine Vermehrung der polymorphkernigen Leukocyten zurückgeführt wird. Bei Arsenpräparaten konnte Agazzi[194] eine erhöhte Agglutininbildung beobachten.

Diese letztere Wirkung scheint nach Lüdke[195] und Torri[196] auch durch einfache Hyperthermie zu erzielen sein; eine allgemeine Re-

sistenzsteigerung konnten Lesné & Dreyfuss[497] auf diesem Wege aber nicht sicher erzielen.

3. Durch vermehrte Blutzufuhr.

Die Erkenntnis, daß das Blut der Träger bakterizider Wirkungen sei, hat auch die alten, schon von Rokitansky publizierten Erfahrungen wieder in das Gedächtnis zurückgerufen, nach denen eine vermehrte Blutzufuhr durch Stauungshyperämie den Lungen eine größere Resistenz gegen tuberkulöse Infektionen verleihen kann, während Herzfehler, welche eine Anämie der Lungen bedingen, häufig mit Lungentuberkulose kombiniert sind. Therapeutisch hat diesen Heilfaktor wohl zuerst Jacoby[498] verwertet, der durch eine bestimmte Lagerung der tuberkulösen Patienten eine solche Lungenhyperämie herbeizuführen suchte. Systematisch hat A. Bier[499] diese Heilwirkungen untersucht und sie namentlich für die Behandlung der chronischen Gelenk- und Knochenaffektionen auf tuberkulöser und gonorrhoischer Basis, sowie des chronischen Gelenkrheumatismus empfohlen. Er unterscheidet:

1. Venöse Stauung, erzeugt durch elastische Umschnürung einer Extremität mittelst Gummibinde, die sich bei tuberkulösen und gonorrhoïschen Affektionen, auch bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus bewährt haben soll.

2. Arterielle Hyperämie, erzeugt durch heiße Luft (100—150°, in eigenen Apparaten, die sich bei Gelenkrheumatismus und Arthritis deformans bewährt hat. Schon früher hatte man hierfür den Tallermannschen Heißluftapparat mit gutem Erfolg benutzt, ohne über die theoretische Begründung der Therapie im klaren zu sein.

3. Gemischte Hyperämie, die durch Saugapparate (nach dem Prinzip des Junodschen Schröpfkopfes), auch durch einfache Schröpfköpfe erzeugt wird. Die günstige Wirkung der Bierschen Stauung, die jetzt bei einzelnen akuten, vor allem aber bei chronischen Infektionen als erwiesen gelten darf, ist nach Baumgarten[500] auf die Bakterizidie des Oedems, die aber, wie er im Gegensatz zu Noetzel[501] betont, nicht stärker wie die des Serums ist, auf die Hemmung der Resorption, die Verdünnung der Toxine, den veränderten Gewebsstoffwechsel zurückzuführen. Während nach Fichera[502] die Bakterien im Stauungsödem eine gewisse „Abschwächung" erfahren und durch lebhafte Phagocytose zugrunde gehen, Rosenthal[503] und Strubell[504] Opsonin- und Leukocytenanhäufung, Hamburger CO_2-Anhäufung im Blute, Heile[506] Autolyse zur Erklärung heranzuziehen, ist nach Fasiani[507] eine Opsoninvermehrung wenigstens nicht festzustellen. Die eingehendste Untersuchung dürfte Shimodaira[508] geliefert haben, der keine wesentliche Vermehrung der Opsonine, Komplemente, Agglutinine und bakteriziden Serumwirkung im Stauungsödem bei Kaninchen fand und zu dem Schluß kommt, daß nicht die Steigerung einer einzelnen Funktion, sondern die vereinte Wirkung aller quantitativ nur wenig, oft kaum nachweisbar gesteigerten Funktion die Heilung zustande bringt. Aehnliche Anschauungen äußert auch Schneider (l. c.), der die bakterizide Wirkung des Oedems auf Leukine zurückführt. Man wird aber sicher auch Neufeld[509] beistimmen müssen, der hervorhebt, daß die im Serum enthaltenen Schutzstoffe doch unter dem Einflusse der Stauung auch an solche Stellen hingelangen können, wo

sie sonst fehlen oder ungenügend vorhanden sind, und von solchen Gesichtspunkten aus auch die Versuche von Mackenzie & Martin, sowie Böhme billigt, die bei Genickstarrekranken durch intralumbale Einspritzung von deren eigenem frischen Serum dem Opsoninmangel in der Lumbalflüssigkeit abzuhelfen suchten.

Nach Buchner[510] beruht auch die günstige Wirkung der von Salzwedel[511] angegebenen Alkoholverbände, die sich bei Phlegmonen, Panaritien usw. bewährt haben, in erster Linie auf einer vermehrten arteriellen Fluxion, die sich durch lokales Ansteigen des arteriellen Druckes zu erkennen gibt. Man kann zugeben, daß der Alkohol eine Erhöhung des Blutdruckes auf reflektorischem Wege durch die reizende weil wasserentziehende Wirkung zustande bringt. Eine Erweiterung der tieferliegenden Gefäße braucht aber damit nicht verbunden zu sein — eine solche würde im Gegenteil eine lokale Blutdrucksteigerung verhindern — und wird auch durch die Versuche von Buchner, Fuchs & Megele[512], die nur mit subkutanen und intraperitonealen Injektionen gearbeitet haben, für die Alkoholverbände nicht streng bewiesen. Als sicher bewiesen kann man nur annehmen, daß die desinfizierende Wirkung des Alkohols bei den Verbänden nicht wesentlich in Betracht kommt und daß die Wirkung mit einer Aenderung der Blutzirkulation im Zusammenhang steht.

Natürliche Resistenz gegen Bakteriengifte.

Von den mikroparasitären Giften sind eigentlich nur die Bakteriengifte dem Studium zugänglich geworden und auch hier ist im wesentlichen die natürliche Resistenz nur inbezug auf Tetanus- und Diphtherietoxin näher untersucht worden. Naturgemäß beschränken sich diese Experimente auf Versuchstiere, und über ein etwaiges differentes Verhalten der einzelnen Menschenrassen oder Individuen gegen Bakteriengifte ist nichts bekannt. Daß bei stomachaler Einverleibung Diphtherie-, Cholera-, Tetanustoxin unwirksam bleiben, ist durch zahlreiche Versuche, namentlich von Ransom[513] bewiesen, während das von Kempner & Brieger[514] isolierte Toxin des Bacillus botulinus (Ermengem) vom Darm aus seine Wirkung entfalten kann. Die Erklärung für diese Tatsache suchen Nencki, Sieber & Schoumow-Simanowski[515] in der entgiftenden Wirkung der Verdauungssäfte, namentlich des Pankreassaftes und der Galle auf Diphtherie- und Tetanustoxin, während Ransom annimmt, daß diese eiweißähnlichen Gifte die Epithelwand des Intestinaltractus nur schwer zu passieren vermögen.

Aus der Tierwelt sind durch Beobachtungen von Naturforschern und Laien zahlreiche Beispiele bekannt geworden, in denen eine natürliche Resistenz einzelner Tierspecies gegen tierische oder pflanzliche Gifte angenommen werden mußte. Ganz abgesehen davon, daß es sich in diesen Fällen nicht um von Mikroparasiten gebildete Gifte handelt und schon deshalb die Erörterung dieser Fälle nicht in den Rahmen dieses Kapitels gehört, hat es sich herausgestellt, daß 1. in den meisten Fällen die Giftresistenz nur eine relative ist, 2. viele derartige Fälle durch eine erworbene Immunität erklärt werden müssen. Eines der bekanntesten Beispiele dieser Art ist die Immunität des Igels gegen Schlangengift. Nach Phisalix & Bertrand[516] verträgt der Igel 40mal mehr Vipergift als das Meerschweinchen. Nach Strubell[517] ist er auch gegen Diphtherie- und Tetanusgift sowie Cyan-

verbindungen geschützt (nicht aber gegen die sogenannten „banalen" Gifte), aber eine absolute Immunität besteht nicht. Junge Igel zeigen nach LEWIN[518] sogar nicht einmal eine ausgesprochene Giftresistenz gegen Schlangenbiß, was METSCHNIKOFF[519] veranlaßt, in diesem Falle eine erworbene Immunität anzunehmen, die nur bei älteren, des öfteren von Schlangen gebissenen Igeln zutage tritt. Eine ähnliche Erklärung dürfte für die natürliche Immunität der Tropidonotus natrix gegen das Salamandergift zu geben sein: der Salamander dient dieser Schlangenart als Nahrung (PHISALIX[520]). Für andere Giftschlangen nimmt PHISALIX an, daß ihre Resistenz gegen das Salamandrin auf einem Gegensatz in der physiologischen Wirkung des Schlangen- und Salamandergiftes beruhe.

Auch in den Fällen, in denen sich bestimmte Tierspecies als immun gegen Bakteriengifte erwiesen, hat sich immer klarer herausgestellt, daß es sich meistens nur um eine relativ hohe Resistenz, nicht um eine absolute Unempfänglichkeit handelt und daß man durch verschiedene Eingriffe diese scheinbare Immunität aufheben bzw. wesentlich herabsetzen kann. So hatte sich gezeigt, daß Amphibien und Reptilien gegen Tetanusgift eine hohe Resistenz besitzen. Bei einzelnen Species, z. B. bei den Fröschen, kann man die Resistenz aber aufheben, wenn man die Tiere bei höherer Temperatur (25°, COURMONT & DOYON[521], MORGENROTH[522]) hält, während dies bei anderen (Alligatoren, Eidechsen, Schildkröten) nicht gelingt. Das Huhn besitzt eine sehr hohe Resistenz gegen Tetanusgift, wenn auch keine absolute Immunität, aber wie ROUX & BORREL[523] gezeigt haben, gelingt es schon mit kleinen Dosen Tetanusgift, Hühner zu töten, wenn ihnen das Toxin intracerebral injiziert wird. Das gleiche gilt von der Resistenz der Ratten gegen Diphtheriegift, die bei subkutaner Injektion sehr hoch, bei intracerebraler dagegen nicht vorhanden ist. Auch durch Kälteeinwirkung kann die Resistenz des Huhns gegen Tetanusgift herabgesetzt werden. Den Fröschen ähnlich scheinen sich die Murmeltiere zu verhalten, die nach BILLINGER[525] während des Winterschlafs für Tetanus unempfindlich, dagegen, aus dem Schlaf erwacht, empfänglich sind.

Worauf die natürliche Giftresistenz gewisser Tierspecies gegen Bakteriengifte beruht, dafür fehlt zurzeit noch eine für alle Fälle ausreichende Erklärung. Sehr wichtig ist für diesen Punkt die von A. WASSERMANN[526] entdeckte Tatsache, daß sehr häufig das Serum normaler Individuen nicht unbeträchtliche Mengen spezifischen Diphtherieantitoxins enthält. Ein Antitoxingehalt des normalen Blutes ist indessen nicht immer in solchen Fällen vorhanden. So konnte KUPRIANOW[527] nachweisen, daß die resistenten Wasserratten kein Diphtherieantitoxin in ihrem Blute haben. Den gleichen Nachweis führte VAILLARD[528] hinsichtlich der Resistenz der Hühner gegen Tetanusgift: auch hier ist im Blute der Hühner kein Antitoxin festzustellen. Ebensowenig ist die Immunität des Alligators gegen Tetanus auf einen Antitoxingehalt seines Blutes zurückzuführen (METSCHNIKOFF). Nach BILLARD[529] soll allerdings das Blut der gegen Viperngift immunen Haselmaus, vorher injiziert, Meerschweinchen gegen den totbringenden Vipernbiß schützen. Auch eine schnelle Ausscheidung oder rasche Zerstörung des Giftes kann nicht immer zur Erklärung herangezogen werden. Noch nach Monaten findet man im Blute der resistenten, mit Tetanustoxin injizierten Schildkröte das Gift wieder (METSCHNIKOFF), und auch beim Huhn läßt sich das Gift noch tagelang

im Blute nachweisen (Vaillard). Auch eine histogene Immunität, d. h. eine Unempfänglichkeit der Zellelemente, wie sie Behring[530] angenommen hat, ist zur Erklärung unzureichend: denn das Huhn erliegt der direkten intracerebralen Injektion mit Tetanusgift. Durch diese Beobachtung wird auch die Annahme Asakawas[531] wenig wahrscheinlich, der für den Ausbruch des Tetanus den Zusammentritt einer X-Substanz mit dem Gift T erforderlich hält und nachzuweisen sucht, daß beim Huhn diese X-Substanz nur in geringer Menge vorhanden sei. Befriedigender ist mit Rücksicht auf die cerebrale Wirkung die Erklärung Goodmanns[532], der die Resistenz der weißen Ratte gegen Diphtherietoxin durch die Bindungskraft der Zellen des subkutanen Gewebes und der Leber für das Toxin zu erklären sucht. Betreffs der Beziehungen des Zentralnervensystems zum Tetanusgift, insbesondere der Experimente von Wassermann & Takaki[533] sei auf das Kapitel über „erworbene Immunität" verwiesen. Es sei nur bemerkt, daß nach Metschnikoff[534], Courmont & Doyon[535] gerade das Gehirn der tetanusresistenten Tiere (Huhn, Schildkröte, Frosch) keine oder nur sehr schwache giftneutralisierende Wirkung entfaltet, so daß für die natürliche Giftresistenz auch hierdurch keine Erklärung gegeben wird. Metschnikoff nimmt an, daß die natürliche Giftimmunität durch körperliche Elemente verursacht wird, welche sich dem Vordringen der Toxine gegen die stets sehr empfindlichen Nervenzentren erfolgreich entgegenstellen. Daß etwa in den Leukocyten auch hier eine Schutztruppe, die das Gift fixiert, gegeben sei, ist keineswegs bewiesen. Die Versuche Calmettes[536], der für die natürliche Immunität der Kaninchen gegen intravenöse Atropininjektionen diesen Nachweis liefern wollte, sind nach Ellinger[537] als mißglückt anzusehen. Die ganze Frage von der Ursache der natürlichen Giftimmunität scheint jedenfalls noch viel komplizierter zu sein, wie diejenige von der natürlichen Resistenz gegen lebende Infektionserreger, und man wird, wie Behring[538] hervorhebt, „sich in das Gebiet der von Darwin entwickelten Hypothesen über Varietät, Selektion, Akkommodation und Vererbungsgesetze begeben müssen", um vielleicht einmal auch dieses Rätsel seiner Lösung näherbringen zu können.

Literatur.

1. Lubarsch, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 19, 109.
2. Galli-Valerio, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49.
3. Fukuhara, Arch. f. Hyg., Bd. 63.
4. Zürn, Sektionsber. d. Dresdn. Blätt. f. Geflügelzucht, **1883**.
5. Mafucci, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11.
6. Behring, Centralbl. f. klin. Med., **1888**, Nr. 38.
7. Prettner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27.
8. Fritsch, Arch. f. Anat. u. Phys., **1867**, 764.
9. Mense, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 4, 86.
10. Rothschuh, ebd., Bd. 5, 75.
11. Sobernheim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25.
12. Freund, Berl. klin. Wochenschr., **1902**.
13. van den Brock, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 115, 75, **1860**.
14. Hauser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 20, 162.
15. Zahn, Virch. Arch., Bd. 95, 401.
16. Fodor, Deutsche med. Wochenschr., **1885**, 435.
17. Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 3.
18. Traube & Gscheidlen, Jahresber. d. schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur, **1874**.
19. Landau, Verh. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir., **1874**.

20. Grohmann, Inaug.-Diss., Dorpat 1884.
21. Fodor, Deutsche med. Wochenschr., 1887, Nr. 34.
22. Nuttall, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, 353.
23. Buchner, H., Arch. f. Hyg., Bd. 10.
24. Nissen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 487.
25. Behring & Nissen, ebd., Bd. 8, 412.
26. Giaxa & Guarnieri, Ann. d. Micrograph., Sept. 1891.
27. Tria, Giorn. intern. d. scienc. med., 1891.
28. Prudden, Med. record., Jan. 1890.
29. Stern, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 18.
30. Pettersson, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 726.
31. Hegeler, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 115.
32. Wright, Lancet 1. Dez. 1900, 2. März 1901, Proceed. Roy. Soc., London 1902.
33. Neisser & Wechsberg, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 37.
34. Gay & Ayer, Journ. med. research., Bd. 17, 341.
35. Moro, Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 21 u. 31.
36. Buchner, H., Arch. f. Hyg., Bd. 10 u. 17.
37. Walz, Baumgartens Arbeiten, Bd. 3, 1.
38. Pane, Rivista clinica, 1892, 705.
39. v. Lingelsheim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 131.
40. Muir & Browning, Journ. of Path. and Bact., Bd. 13, 232.
41. Manwaring, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44.
42. Lüdke, Habilitationsschr., Würzburg 1908.
43. Sachs, Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 16, 17 u. 19.
44. Friedberger, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46.
45. Hecker, Arb. a. d. königl. Inst. f. exp. Ther., H. 3.
46. Aristowsky, Wratsch 1910.
47. Daremberg, C. r. d. l. soc. de biol., 1891, 719.
48. Buchner, Arch. f. Hyg., Bd. 17.
49. Bordet, Ann. Pasteur, 1898/99.
50. Belfanti & Carbone, Giorn. d. R. Acad. di Torino, 1898.
51. Gruber & Durham, Wien. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 12.
52. Ehrlich & Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 1.
53. Hahn & Trommsdorff, Münch. med. Wochenschr., 1900, 413.
54. v. Dungern, Die Antikörper, Jena 1903.
55. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20.
56. Moxter, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26.
57. Neisser & Wechsberg, Zeitschr. Hyg., Bd. 31.
58. Buchner, Berl. klin. Wochenschr., 1901, 854.
59. Sachs, ebd., 1901.
60. Bastin, La Cellule, T. 8, 383.
61. Denys & Kaisin, ebd., T. 9, 337.
62. Bail, Arch. f. Hyg., Bd. 35, 284.
63. Gengou, Ann. Pasteur, T. 15, 289.
64. Ehrlich & Sachs, Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 14 u. 15.
65. Wilde, Arch. f. Hyg., Bd. 44, 1.
66. Muir & Browning, Journ. of path. and bact., T. 13, Nr. 1.
67. Ferrata, Berl. klin. Wochenschr., Bd. 44.
68. Brand, ebd., Bd. 44, 1075.
69. Hecker, Arb. a. d. K. Inst. f. exp. Ther., H. 3.
70. Sachs & Altmann, Berl. klin. Wochenschr., 1908.
71. Liefmann & Cohn, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 6, 7, 8.
72. Liefmann & Stutzer, Berl. klin. Wochenschr., 1910.
73. Hankin, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12 u. 14.
74. Denys, Kaisin, Havet, La Cellule, T. 9 et 10.
75. Schuster, K., Inaug.-Diss., München 1894.
76. Hahn, Arch. f. Hyg., Bd. 26, 105.
77. van de Velde, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 692.
78. Bail, Arch. f. Hyg., Bd. 30, 348.
79. Löwit, Zieglers Beitr., Bd. 22, 172 u. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1025.
80. Schattenfroh, Arch. f. Hyg., Bd. 31 u. 35.
81. Weleminsky, Prag. med. Wochenschr., 1901.
82. Hahn, Arch. f. Hyg., Bd. 26, 130 u. 131.
83. Gruber, Münch. med. Wochenschr., 1901.
84. Korschun & Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1902.
85. Tarassewitsch, Ann. Pasteur, 1902.

86. LEVADITI, ebd., 1903.
87. SCHNEIDER, Arch. f. Hyg., Bd. 70, 40.
88. WEIL, ebd., Bd. 70, 173.
89. PETTERSSON, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, 52.
90. ZINSSER, Journ. of med. research., Vol. 22, 397.
91. KORSCHUN, Ann. PASTEUR, 1908.
92. PETTERSSON, s. u. a. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1.
93. JOSHINAGA, Arch. f. Hyg., Bd. 72.
94. OTTOLENGHI & MORI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 338.
95. MELTZER, ebd., Bd. 30, 278–281.
96. v. DUNGERN, Münch. med. Wochenschr., 1900, 677.
97. COWIE & CHAPIN, Journ. of med. research., Bd. 17, 57 u. 95.
98. DEAN, Verh. Brit. med. assoc., 1907.
99. HATA, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61.
100. SLEESWIJK, Fol. serolog., Vol. 1, 463.
101. HECTOEN, Journ. of infect. diseas., Vol. 5, 249.
102. CHYOSA, Arch. f. Hyg., Bd. 72.
103. KENTZLER, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 67, 131.
103a. HARTOCH, St. Petersburger med. Wochenschr., 1908, Nr. 51.
103b. REITER, Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 39.
104. NEUFELD, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33.
105. GRUBER, Mikrobiologenversammlung, 1909.
106. BAUMGARTEN, Biochem. Zeitschr., Bd. 11.
107. HECTOEN, Journ. of infect. diseas., Vol. 6.
108. HAMILTON, ebd., Vol. 5.
109. EGGERS, ebd., Vol. 5.
110. ROSENTHAL, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Beiheft.
111. FORNET, ebd., Bd. 44, Beiheft.
112. EHRLICH, Schlußbetrachtungen, Nothnagels Handb., 1901
113. GRUBER, Münch. med. Wochenschr., 1896.
114. BORDET & MALKOW, Ann. Pasteur, 1899.
115. MÜLLER, G., Inaug.-Diss., Bern 1901.
116. HALBAN, Wien. klin. Wochenschr., 1900.
117. JOCHMANN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61.
118. KISS, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, 558.
119. RUSZNYAK, ebd., Bd. 8, 427.
120. SCHELLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, 120.
121. v. LIEBERMANN, Arch. f. Hyg., Bd. 62.
122. NOGUCHI, Biochem. Zeitschr., Bd. 6.
123. HECKER, Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther., 1907, H. 3.
124. SACHS, Biochem. Zeitschr., Bd. 12.
125. SACHS & FRIEDEMANN, ebd., Bd. 12.
126. LANDSTEINER & EHRLICH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45.
127. EMMERICH & LÖW, Wien. klin. Wochenschr., 1908.
128. GRINIEW, Charkower med. Journ., 1909, Nr. 7.
129. TRAUBE, Biochem. Zeitschr., Bd. 10, 1908.
130. METSCHNIKOFF, Ann. Pasteur, 1889, 664.
131. BUCHNER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 8, 65.
132. CHRISTMAS, Ann. Pasteur, 1891, 487.
133. KIONKA, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 321.
134. BAUMGARTEN, Berl. klin. Wochenschr., 1899, 1900, 1901. Festschr. f. Jaffé, 1901.
135. JETTER, Baumgartens Arb., 1893.
136. WALZ. Habilitationsschr., Tübingen 1899.
137. FINKH, Baumgartens Arb., Bd. 4.
138. FISCHER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35.
139. TROMMSDORFF, Arch. f. Hyg., Bd. 39, 31.
140. LEUCHS, ebd., Bd. 54, 396.
141. HEGELER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 115.
142. KLIMOFF, ebd., 120.
143. v. LINGELSHEIM, ebd., 131.
144. BUCHNER, Münch. med. Wochenschr., 1899, 1418.
145. BAUMGARTEN, Berl. klin. Wochenschr., 1902, 997.
146. GRUBER, Wien. klin. Wochenschr., 1903, 1097.
147. EMMERICH, TSUBOI usw., Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, Nr. 12.
148. BUCHNER, ebd., Nr. 29.
149. VAUGHAN, MC CLINTOCK, Med. news, 1893, Dec.

150. Kossel, H. & A., Du Bois-Reymonds Arch. f. Physiol., **1894**, 200.
151. Euler, Allgem. Chemie d. Enzyme, Wiesbaden, Bergmann.
152. Gruber, Wien. Mikrobiologenvers. **1909**, Centralbl. f. Bakt., Ref. Beih., Bd. 44.
153. Pettersson, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1.
154. Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37.
155. Ascoli & Riva, Münch. med. Wochenschr., **1901**.
156. Donath & Landsteiner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43.
157. Gengou, Ann. Pasteur, **1902**.
158. Moreschi, Berl. klin. Wochenschr., **1905** u. **1906**.
159. Gay, Centralbl. f. Bakt., Bd. 39.
160. Klein, Wien. klin. Wochenschr., **1905**.
161. Hankin, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 336.
162. Christmas, Ann. Pasteur, **1891**, 487.
163. Bitter, H., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 328.
164. Livinghood, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 980.
165. Wauters, Arch. de méd. expér., T. 10, 751.
166. Metschnikoff, Immunität, Jena, Fischer, **1902**.
167. Gengou, Ann. Pasteur, **1901**, 68.
168. Moxter, Deutsche med. Wochenschr., **1899**, 687.
169. Montuori, Rif. med. Vol. 1, 472, **1893**.
170. Blumreich & Jacoby, Berl. klin. Wochenschr., **1897**, Nr. 21.
171. Melnikow-Raswedenkow, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 468.
172. Bardach, Ann. Pasteur, **1889** et **1891**.
173. Kurlow, Arch. f. Hyg., Bd. 9.
174. Melkich, Wratsch, **1909**, Nr. 22 u. 23.
175. Schröder, Beitr. z. Klinik d. Tuberkul., Bd. 12, 323.
176. Löwit, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43.
177. Gruber & Futaki, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 6.
178. Sieber, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38.
179. Ottolenghi, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 17.
180. Barreau, Arch. f. Hyg., Bd. 70, 331.
181. Ohtaki, ebd., Bd. 70.
182. Albergo-Beretta, Lo Sperimentale, Bd. 62, 446.
183. Turro & Piy Suñer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49.
184. Schneider, Arch. f. Hyg., Bd. 65.
185. Gruber & Durham, Münch. med. Wochenschr., **1896**.
186. Pfeiffer & Kolle, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18–21.
187. Radziewski, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31.
188. Moxter, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26.
189. Abel, ebd., Bd. 20.
190. Ascher, ebd., Bd. 32.
191. Wolff, Berl. klin. Wochenschr., **1903**
192. Metschnikoff, Ann. Pasteur, **1899**.
193. Sawtschenko, ebd., **1902**.
194. Levaditi, ebd., **1902**.
195. Gruber, Münch. med. Wochenschr., **1901**.
196. Wilde, Arch. f. Hyg., Bd. 44.
197. Schütze & Scheller, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36.
198. Sachs, Arch. f. Phys., **1903**.
199. Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37.
200. Besredka, Ann. Pasteur, **1901**.
201. Szekely & Szana, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 61.
202. Gatti, Rif. med., **1893**. Nr. 187.
203. Conradi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 185.
204. Wilde, ebd., Bd. 37, 476.
205. Löwenstein, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 76, **1903**.
206. Lubarsch, Zur Lehre v. d. Geschwülsten.
207. Bail, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 10 u. 517.
208. Denys & Havet, La Cellule, **1894**.
209. Arthus, C. r. d. l. Soc. d. Biol., **1903**.
210. Spitta & Rüchel, Arch. f. exp. Pharmakol., Bd. 49.
211. Schneider, Arch. f. Hyg., Bd. 65.
212. Hewlett, Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 49.
213. Pfeiffer, ebd., Bd. 50.
214. Gengou, Ann. Pasteur, **1901**.
215. Pettersson, Arch. f. Hyg., Bd. 43.

216. Löwit & Schwarz, Zeitschr. f. Heilk., **1903**.
217. Mioni, C. r. d. l. Soc. d. Biol., **1903**.
218. Doemeny, Wien. klin. Wochenschr., **1902**.
219. Bellei, Münch. med. Wochenschr., **1904**.
220. Falloise, Bull. de l'acad. sc. de Belg.
221. Lambotte, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34.
222. Herman, Bull. de l'acad. de sc. de Belg., **1904**.
223. Neufeld, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, **1911**.
224. Baumgarten, Münch. med. Wochenschr., **1908**.
225. Broden, Arch. de méd. exp., **1899**.
226. Bartel & Neumann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40.
227. Löwenstein, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55.
228. Werbitzky, Arch. f. Hyg., Bd. 70.
229. Dold, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36.
230. Ungermann, ebd., Bd. 36.
231. s. u. a. Weil, Mikrobiologenvers., **1909**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Ref.
232. Neufeld & Haendel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34.
233. Sauerbeck, Immunitätsforsch., Wiesbaden, Bergmann, **1907**.
234. Löhlein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Beiheft.
235. Preisz, ebd., Bd. 49.
236. Fischoeder, ebd., Bd. 51.
237. Bail, Berl. klin. Wochenschr., **1907**.
238. Wassermann & Citron, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40 und 41; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52 und 53.
239. Kraus & Doerr, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47 u. 51; Wien. klin. Wochenschr., **1907**.
240. Sauerbeck, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56 u. Immunitätsforsch., Wiesbaden **1907**.
241. Wassermann & Citron, Deutsche med. Wochenschr., **1905** u. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40/41.
242. Doerr, Wien. klin. Wochenschr., **1905/06** u. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38 u. 41.
243. Pfeiffer & Friedberger, Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
244. Sabouraud, Ann. de Dermat. et Syph., T. 10.
245. Bach, Gräfes Arch., Bd. 40.
246. Hesse, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., N. F. Bd. 36.
247. Ribbert, Deutsche med. Wochenschr., **1885**.
248. Bizzozero, Centralbl. f. d. med. Wiss., **1885**.
249. Manfredi, Giorn. intern. d. scienc. med., **1886**.
250. Ruffer, Quart. Journ. of microsc. scienc., **1890**.
251. Stöhr, Virch. Arch., **1884**.
252. Bernheim, Beitr. z. Augenheilk. von Deutschmann, H. 8, 61.
253. Marthen, ebd., H. 12, 1.
254. Bach, Gräfes Arch., Bd. 40, 136.
255. De Bono & Frisco, Ann. d'igiene sperim., **1899**, 418.
256. Ahlström, Centralbl. f. prakt. Augenheilk., **1895**.
257. Schneider, Habilitationsschr., München **1909**.
258. zur Nedden, Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 19.
259. Leube, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 3, 232.
260. Rovsing, Ueber Blasenentzünd., Berlin **1890**.
261. Schnitzler, Zur Aetiol. d. Cystitis, Wien **1892**.
262. Preobrajensky, Ann. Pasteur, **1901**.
263. Wurtz & Lermoyez, C. r. d. l. soc. d. biol., T. 45, 756.
264. Thomson & Hewlett, Lancet, Nr. 3776, 86.
265. Hildebrandt, Ziegl. Beitr., **1888**, 143.
266. Buchner, Arch. f. Hyg., Bd. 8, 145.
267. Gramatschikoff, Baumgartens Arb., Bd. 1, H. 3.
268. Ronzani, Arch. f. Hyg., Bd. 63.
269. Tschistowitsch, Ann. Pasteur, **1889**, 337.
270. Hugenschmidt, ebd., **1896**, 545.
271. Sanarelli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10.
272. London, Arch. d. scienc. biol., **1897**, 417.
273. Miescher, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch., 441.
274. Strauss & Wurtz, Ann. de méd. expér., T. 1, 370.
275. Miller, Deutsche med. Wochenschr., **1885**, 49.
276. Talma, Inaug.-Diss., Utrecht **1900**.
277. Forster, Münch. med. Wochenschr., **1908**.
278. Grixoni, Riv. crit. clin. med., Vol. 10.
279. Vincent, C. r. soc. biol., Bd. 67.

280. Padoa, Riv. clin. med., Bd. 10.
281. Schütz, Berl. klin. Wochenschr., **1900**, 553.
282. Rolly & Liebermeister, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 83, 413.
283. Uffenheimer, Münch. med. Wochenschr., **1907**, 981.
284. Popoff, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 18.
285. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **1902**.
286. Uffenheimer, Arch. f. Hyg., Bd. 55.
287. Ficker, ebd., Bd. 52.
288. — ebd., Bd. 54.
289. Holle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44.
290. Uffenheimer, Deutsche med. Wochenschr., **1906**.
291. Dieterlen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45.
292. Nencki, Macfadyen, Sieber, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 28.
293. Nencki, Gaz. Lekarska, **1893**.
294. Blachstein & Schubenko, Wratsch, **1892**, 1029.
295. Fermi & Salto, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19.
296. Kohlbrugge, ebd., Bd. 29.
297. Metschnikoff, Ann. Pasteur, **1894**.
298. Wiener, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 205 u. 595.
299. Metschnikoff, Ann. Pasteur, **1894**.
300. Conradi & Kurpjuweit, Münch. med. Wochenschr., **1905**.
301. Manteufel, Berl. klin. Wochenschr., **1906**.
302. Passini, Wien. klin. Wochenschr., **1906**.
303. Moro & Murath, ebd., **1906**.
304. Krönig & Menge, Bakt. d. weibl. Genitalkan., Leipzig **1897**.
305. Cahanescu, Ann. Pasteur, **1901**.
306. Doederlein, Ueb. d. Scheidensekr. usw., Leipzig **1892**.
307. Walthard, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 311.
308. Nencki, Sieber, Schumow-Simanowsky, ebd., Bd. 23.
309. Gamaleia, C. r. d. l. soc. d. biol., **1892**.
310. Fraser, Brit. med. Journ., **1897**, 595.
311. Phisalix, C. r. d. l. soc. d. biol., **1898**.
312. Calmette, Ann. Pasteur, **1898**.
313. Wehrmann, ebd.
314. van Ermengem, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 442.
315. Metschnikoff, Ann. Pasteur, **1897**.
316. Charrin & Mangin, C. r. d. l. soc. d. biol., **1897**.
317. Pfaundler & Moro, s. u. a. Münch. med. Wochenschr., **1907**, **1908**; Zeitschr. f. exp. Ther., Bd. 4; Verh. d. Ges. f. Kinderheilk., **1907**.
318. Koch, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 50.
319. Noeggerath, Deutsche med. Wochenschr., **1909**; Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 70.
320. Koning, Leipzig, Heinsius Nachf., **1906**.
321. Trommsdorff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 439.
322. Backmann & Jacobaeus, C. r. d. l. sc. d. biol., T. 57.
323. Schütze & Scheller, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 459.
324. Trommsdorff, Habilitationsschr., München **1906**.
325. Bergey, Smithsonian Miscell. Collect., Vol. 39, Nr. 1125.
326. Alessi, Ann. d'igiene sperim., Vol. 5.
327. Moro, Wien. klin. Wochenschr., **1901**, 1073.
328. Canalis & Morpurgo, Fortschr. d. Med., **1890**, Nr. 18 u. 19.
329. Gärtner, Zieglers Beitr. z. path. Anat., Bd. 9.
330. Pawlowsky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33.
331. Castellini, Riv. d'igiene, **1893**, Nr. 13.
332. London, C. r., T. 122, 1278.
333. Bakunin & Boccardi, s. Baumgartens Jahresber., **1891**.
334. Meltzer & Norris, Journ. of exp. med., Vol. 4, 131.
335. Rosatzin, s. Lubarsch, Zur Lehre von den Geschwülsten.
336. Josué & Roger, C. r. d. l. soc. d. biol., T. 52, 696.
337. Leo, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, 505.
338. Preisz, Münch. med. Wochenschr., **1891**.
339. Bujwid, Centralbl. f. Bakt., Bd. 4.
340. Calabrese & Pansini, Gaz. d. osped., Vol. 15, **1894**.
341. Löwenstein, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 36.
342. Trommsdorff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38.
343. Da Costa & Beardsley, Amer. journ. of med. sc., Vol. 36.
344. Magnus Levy, Arch. f. exp. Path., Bd. 42, 143.

345. Parou & Laubry, C. r. d. l. soc. d. biol., T. 66.
346. Marbé, ebd., T. 64 u. 65.
347. Loeffler, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1.
348. Hermann & Hartl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56.
349. Idelsohn, Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh., Bd. 31, H. 3.
350. Drago, Gaz. d. osp., **1898**, 485.
351. Sawtschenko, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9.
352. Ceni, Arch. ital. d. clin. med., **1892**.
353. Melkich, Wratsch, **1909**.
354. London, Arch. d. sc. biol., T. 7.
355. Charrin & Roger, Arch. d. physiol. norm. et path., **1890**, Nr. 2.
356. Ceni, Giorn. intern. d. scienc. med., **1893**.
357. Cohnstein, Virch. Arch., Bd. 130, 132.
358. Wetzel, Pflüg. Arch., Bd. 82.
359. Ellet, Brit. med. Journ., **1906**.
360. Bayly, Lancet **1908**.
361. Ficker, Arch. f. Hyg., Bd. 57.
362. Ronzani, ebd., Bd. 63.
363. Pasteur & Joubert, Bull. acad. d. méd., Paris **1878**.
364. Wagner, Wratsch, **1890**.
365. Trapeznikoff, Ann. Pasteur, T. 5.
366. Fischl, Prag. med. Wochenschr., **1897**.
367. Rovighi, ebd., **1892**.
368. Löwy & Richter, Virch. Arch., Bd. 145.
369. Pawlowsky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33.
370. Ibba, Giorn. d. Real. Soc. Ital. d'igiene, **1906**.
371. Lode, Arch. f. Hyg., Bd. 28, 344.
372. Kisskalt, ebd., Bd. 39, 142.
373. Dürck, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 58, 368.
374. Lipari, Il Morgagni, **1888**.
375. Platania, Giorn. intern. scienc. med., **1889**.
376. Ronzani, Arch. f. Hyg., Bd. 63.
376[a]. Löwit, Phys. u. Path. d. Blutes u. d. Lymphe, Jena **1892**.
377. Lissauer, Arch. f. Hyg., Bd. 63.
378. Siegel, Deutsche med. Wochenschr., **1908**.
379. Barankeleff, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 68.
380. Fukuhara, Arch. f. Hyg., Bd. 65.
381. Bentivegna & Carini, Lo sperim., Vol. 54, H. 5.
382. Di Mattei, Arch. f. Hyg., Bd. 29, 185.
383. Charrin & Roger, C. r. d. l'acad. d. sc., **1902**.
384. Ronzani, Arch. f. Hyg., Bd. 67 u. 70.
385. Kisskalt, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48.
386. Ascher, Deutsche med. Wochenschr., **1909**.
387. Wyssokowitsch, s. Flügge, Mikroorg., Bd. 2.
388. Bentivegna & Carini, Lo sperim., Vol. 5, **1900**.
389. Lubarsch, Centralbl. f. Bakt., **1889**.
390. Gottstein, Deutsche med. Wochenschr., **1890**.
391. Mya & Sanarelli, s. Baumgartens Jahresber., **1891**.
392. Enderlen. Münch. med. Wochenschr., **1891**.
393. Rosatzin & Lubarsch, Zur Lehre v. d. Geschwülst., Wiesbaden **1899**.
394. Schneider, Münch. med. Wochenschr., **1902**.
395. London, Arch. d. sc. d. biol., T. 6, 141.
396. Innocente & Zagari, Giorn. intern. d. sc. med., **1892**, 801.
397. Klein & Coxwell, Centralbl. f. Bakt., **1892**.
398. Bunge, Münch. med. Wochenschr., **1898**.
399. Snell, Berl. klin. Wochenschr., **1903**.
400. Thomas, Arch. f. exp. Pharm., Bd. 32, 38.
401. Koch, Cholera-Konf., Veröff. d. Reichs-Ges.-Amts, Bd. 2.
402. Nocard & Roux, Ann. Pasteur, T. 6.
403. Abbot, Journ. exp. med., Vol. 1.
404. Valagusa & Raneletti, Ann. d'ig. sper., Vol. 9.
405. Gruber & Kögler, Wien. klin. Wochenschr., **1901**.
406. Ansems, s. Centralbl. f. inn. Med., **1902**.
407. Rubin, Journ. infect. diseas., Vol. 1.
408. Goldberg, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30.
409. Kruschilin, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1.
410. Laitinen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34 u. 58.

411. Friedberger, Berl. klin. Wochenschr., **1904**.
412. Ewing, Lancet, **1894**, Vol. 1, 1236—1238.
413. Buchner, Die Nägelische Theorie d. Infektionskrankh., Leipzig, Engelmann.
414. Müller, C., Der Milzbrand d. Ratten, Fischer (Kornfeld), Berlin **1892**.
415. Israël, E., Hosp. Tidende, Kopenhagen **1889**, 1317.
416. Strauss, Le charbon des animaux et de l'homme, Paris **1887**.
417. Masella, Ann. dell'inst. d'igiene sper., Rom **1895**.
418. Löwy & Richter, Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 15.
419. Jacob. P., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 30, H. 5 u. 6.
420. Hahn, Arch. f. Hyg., Bd. 28, 312.
421. Böhm, ebd., Bd. 62.
422. Neisser & Guerrini, Arb. a. d. k. Inst. f. exp. Ther., **1908**.
423. Goldscheider & Müller, Fortschr. d. Med., **1895**, 351.
424. Cantani, Centralbl. f. d. med. Wiss,. **1885**, 513.
425. Emmerich, Naturforschervers., Berlin **1886**.
426. Emmerich & Di Mattei, Arch. f. Hyg., Bd. 6, 442; Fortschr. d. Med., **1887**, 653.
427. Pawlowsky, Virch. Arch., Bd. 108, 494; Fortschr. d. Med., **1888**, Nr. 3.
428. Zagari, Giorn. int. d. sc. med., Vol. 9.
429. Bouchard, C. r. d. l'acad. d. sc., T. 108, 713.
430. Hueppe & Wood, Berl. klin. Wochenschr., **1889**, Nr. 16.
431. Waibel, Münch. med. Wochenschr., **1888**, 841.
432. Schäfer, ebd., **1890**, 468.
433. Schwimmer, Wien. med. Presse, **1888**, Nr. 14—16.
434. Falcone, Giorn. ital. d. malatt. vener. c. d. pelle, **1889**.
435. Horwitz, Philadelphia med. news, **1891**, 324.
436. Schmidt, A., Centralbl. f. Gyn., **1893**, 901.
437. Di Mattei, Giorn. d. Acad. di med. di Torino, **1888**, Nr. 2 e 3.
438. Klein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 426.
439. Sobernheim, Hyg. Rundsch., **1893**, 497.
440. Pfeiffer & Issaeff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 355.
441. Petruschky, ebd., Bd. 13, 142.
442. Grawitz & de Bary, Virch. Arch., Bd. 108, 98.
443. Scheuerlen, Fortschr. d. Med., **1887**, 762.
444. Wyssokowitsch, Wratsch, **1887**, 667.
445. Woodhead & Wood, Lancet, **1890**, 393.
446. Charrin & Guignard, C. r., T. 108, 764.
447. Buchner, Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 10, 30, 47.
448. Buchner & Hahn, Münch. med. Wochenschr., **1897**, 1343.
449. Hahn, Journ. of physiol., 28, Suppl.
450. Vaughan, Med. news, **1894**, 657.
451. Hahn, Arch. f. Hyg., Bd. 28, 312.
452. Roemer, Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 36.
453. Gärtner & Roemer, Wien. med. Blätter, **1881**.
454. Centanni, Deutsche med. Wochenschr., **1894**, Nr. 7 u. 8.
455. Roemer, Wien. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 45.
456. Buchner, Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 49.
457. Hahn, Berl. klin. Wochenschr., **1891**.
458. Babes & Kalindero, Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3 u. 14.
459. Danielssen, Monatsh. f. prakt. Dermat., **1891**, 85.
460. Röckl & Schütz, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1893**, 1.
461. Koch, R., Deutsche med. Wochenschr., **1897**, 209.
462. Hahn, Münch. med. Wochenschr., **1897**, 1343.
463. Klebs, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 488.
464. Emmerich, Münch. med. Wochenschr., **1907**.
465. Bermbach, ebd., **1908**.
466. Ohkubo, s. Gruber, Mikrobiologenvers. **1909**, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, Beih. Ref.
467. Fränkel, E., Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 41.
468. Rumpf, ebd.
469. Wooldridge, Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., Bd. 3, 527.
470. Wright, Brit. med. Journ., **1891**, 641.
471. Zacharoff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 331.
472. Brieger, Kitasato, Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 137.
473. Poehl, Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 6.
474. Buchner, Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 47.
475. Matthes & Krehl, Deutsch. Arch. f. klin. Med., **1894**; Arch. f. exp. Pharm. u. Path., Bd. 35. 222, Bd. 36, 437.

476. Massart & Bordet, Brüssel, Lamartin, **1890**.
477. Pawlowsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, 192.
478. Hildebrandt, Münch. med. Wochenschr., **1894**, Nr. 15.
479. Pfeiffer & Issaeff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16 u. 17.
480. Ogata & Jasuhara, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 25.
481. Richet & Héricourt, C. r. d. l. soc. d. biol., **1889**, 157.
482. Behring, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 473.
483. Hankin, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, Nr. 10.
484. Kruse & Pansini, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11 u. 12.
485. Chenot & Picq, C. r. d. l. soc. d. biol., Mémoires **1892**, 91.
486. Enderlen, Münch. med. Wochenschr., **1891**, 320.
487. Metschnikoff & Roux, Ann. Pasteur, **1891**.
488. Hahn, Berl. klin. Wochenschr., **1901**.
489. Marbé, C. r. d. l. soc. d. biol., T. 66, 67, 69.
490. Landerer, Die Behandl. d. Tuberkul. mit Zimmtsäure, Leipzig, Vogel, **1898**.
491. Richter, Virch. Arch., Bd. 133, 376.
492. Dungern, Münch. med. Wochenschr., **1907**.
493. Hoffmann, Berl. klin. Wochenschr., **1909**.
494. Agazzi, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1.
495. Lüdke, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 96.
496. Torri, Clin. med. ital., Vol. 47.
497. Lesné & Dreyfuss, C. r. d. soc. d. biol., T. 64.
498. Jacoby, Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 8 u. 9.
499. Bier, A., Hyperämie als Heilmittel, Leipzig, Vogel, **1903**.
500. Baumgarten, Münch. med. Wochenschr., **1906**.
501. Noetzel, Arch. f. klin. Theorie, Bd. 60.
502. Fichera, Il policl., Anno 13 e 14.
503. Rosenthal, Weichardts Jahresber., **1906**, 160.
504. Strubell, Münch. med. Wochenschr., **1907**.
505. Hamburger, Virch. Arch., Bd. 156.
506. Heile, Arch. f. klin. Chir., **1905**.
507. Fasiani, Real. acad. Torino, Vol. 72.
508. Shimodaira, Arb. a. d. Inst. f. Inf.-Krankh. in Bern, H. 5.
509. Neufeld, Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, Bd. 33.
510. Buchner, Münch. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 39 u. 40.
511. Salzwedel, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1894**, 310; Arch. f. Chir., Bd. 57, H. 3; Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 46.
512. Buchner, Fuchs, Megele, Arch. f. Hyg., Bd. 40, 347.
513. Ransom, Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 8.
514. Brieger & Kempner, ebd., **1897**.
515. Nencki, Sieber, Schoumow-Simanowski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 840 u. 880.
516. Phisalix & Bertrand, C. r. d. l. soc. d. biol., **1899**, 77.
517. Strubell, Münch. med. Wochenschr., **1909**.
518. Lewin, Deutsche med. Wochenschr., **1898**, 629.
519. Metschnikoff, Immunität, **1903**.
520. Phisalix, C. r. d. l'acad. d. scienc., **1909**, Nr. 148.
521. Courmont & Doyen, Ann. Pasteur, **1897**, 597.
522. Morgenroth, Arch. d. Pharmakodynamie, **1900**, 265.
523. Roux & Borrel, Ann. Pasteur, **1898**.
524. Behring, Allg. Ther. d. Infektionskrankh., **1899**.
525. Billinger, Wien. klin. Rundsch., **1896**, 769.
526. Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., **1896**.
527. Kuprianow, Centralbl. f. Bakt., **1894**.
528. Vaillard, Ann. Pasteur, **1892**, 229.
529. Billard, C. r. d. l. soc. d. biol., 68.
530. Behring, Infektionsschutz u. Immunität, Eulenburgs realenzyklop. Jahrb., **1900**.
531. Asakawa, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 166.
532. Goodmann, Journ. infect. diseas., Vol. 4.
533. Wassermann & Takaki, Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 1.
534. Metschnikoff, Ann. Pasteur, **1898**.
535. Courmont & Doyen, C. r. d. l. soc. d. biol., **1898**.
536. Calmette, ebd., **1899**.
537. Ellinger, Zeitschr. f. Biol., Bd. 42.
538. Behring, Allg. Ther. d. Infektionskrankh.

Sachregister.

A.

B.

C.

D.

E.

H.

I.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

T.

U.

X.

Y.

Z.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4182





